

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 778 406

(21) N° d'enregistrement national :

99 05650

(51) Int Cl⁶ : C 07 K 7/00, A 61 K 38/08

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 04.05.99.

(71) Demandeur(s) : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Aktiengesellschaft — CH.

(30) Priorité : 06.05.98 GB 09809664.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.11.99 Bulletin 99/45.

(72) Inventeur(s) : HURST DAVID NIGEL, JONES PHILIP
STEPHEN, KAY PAUL BRITTAINE, RAYNHAM TONY
MICHAEL et WILSON FRANCIS XAVIER.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.

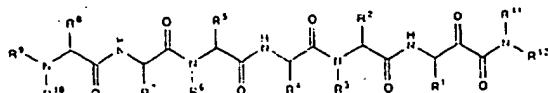
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

(54) DERIVES D'ALPHA-CETOAMIDES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION, PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE MEDICAMENTS ANTIVIRAUX.

(57) L'invention concerne des α -cétoamides de formule
générale



dans laquelle R¹ à R¹² ont les significations données
dans la description, et leurs sels, qui sont des inhibiteurs de
protéinases virales, utiles en tant qu'agents antiviraux, no-
tamment pour le traitement de ou la prophylaxie des infec-
tions provoquées par les virus de l'hépatite C, de l'hépatite
G ou GB humain.

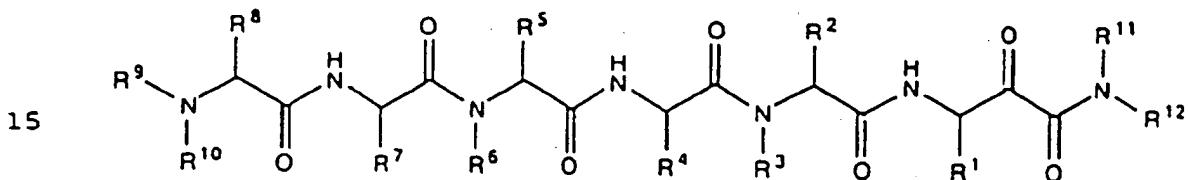
FR 2 778 406 - A1



DERIVES D'α-CETOAMIDES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION,
PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, ET LEUR
UTILISATION EN TANT QUE MEDICAMENTS ANTI-VIRaux

La présente invention concerne des dérivés d'α-céto-
5 amides et un procédé pour les préparer. L'invention con-
cerne aussi des préparations pharmaceutiques contenant
ces dérivés, ainsi que l'utilisation de ces dérivés en
tant que médicaments, en particulier de médicaments anti-
viraux.

10 Les α -cétoamides mis à disposition par la présente invention sont des composés de formule générale



(I)

20 dans laquelle

R¹ est un radical alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, cyano(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-thio(alkyle inférieur), aryl-(alkyle inférieur)-thio-(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), alcényle inférieur ou alcynyl inférieur ;

R² est un radical alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aminocarbonyl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)-aryl(alkyle inférieur) ou hétéroaryl(alkyle inférieur) ; et

R^3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou

R^2 et R^3 forment ensemble un groupe di- ou triméthylène éventuellement substitué par des groupes hydroxy ;

R^4 est un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryl-(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), cyano(alkyle inférieur)thio-(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), alcényle inférieur, aryle, hétéroaryl(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), acétamidothio(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur), formamido(alkyle inférieur) ou cycloalkyle inférieur ;

R^5 est un radical alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio-(alkyle inférieur), cyano(alkyle inférieur)thio-(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryle, arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ;

R^6 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

30 R^7 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), hydroxyalkyle inférieur, aryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryl(alkyle inférieur), nitroguanidino-(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle

35

inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), acétamidothio(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-sulfonyl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alcényle inférieur)oxycarbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ;

R⁸ est un radical alkyle inférieur, cycloalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), carboxy(alkyle inférieur), hydroxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), mercapto(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur), aryl-(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), arylhétéroaryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl-(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryle, acétamidothio(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), aminocarbonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)-hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-sulfinyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-aminocarbonyl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ; et

R⁹ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou bien

R⁸ et R⁹ représentent ensemble un groupe triméthylène éventuellement interrompu par un atome de soufre ;

R¹⁰ est un radical (alkyle inférieur)carbonyle, carboxy-(alkyle inférieur)carbonyle, arylcarbonyl(alcoxy-

inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyle,
aryl(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroaryl(alkyle inférieur)carbonyle, arylaminocarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroarylthio(alkyle inférieur)-carbonyle, hétéroarylcarbonyle, hydroxyfluorényl-carbonyle, hétéroarylcarbonyl(alkyle inférieur)-carbonyle, (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)-carbonyle, arylcarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy inférieur)(alcoxy inférieur)(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle, arylcarbonylamino-(alkyle inférieur)carbonyle, hétérocyclylcarbonyle, (alkyle inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur)-carbonyle, aryloxy(alkyle inférieur)carbonyle, (cycloalkyle inférieur)carbonyle, di(alkyle inférieur)amino(alkyle inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyl-amino(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonylamino(alcényle inférieur)carbonyle, hétérocyclyl(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, aryl-(alcényle inférieur)carbonyle, (cycloalcényle inférieur)carbonyle, di(alkyle inférieur)aminocarbonyl-(alkyle inférieur)carbonyle), halogéno(alkyle inférieur)carbonyle, (alcényle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur)-carbonyle, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur)-carbonyle, (alkyle inférieur)sulfonyle, arylsulfonyl-arylaminocarbonyloxy(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur)-carbonyle, (alkyle inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)-carbonyle, hydroxyhalogéno(alkyle inférieur)-carbonyle, ou di(alcoxy inférieur)phosphinyl(alkyle inférieur)carbonyle ; et

5 R¹¹ et R¹² représentent chacun à titre individuel un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), alcoxy inférieur ou hydroxy ; et leurs sels.

10 Les dérivés d'α-cétoamides mis à disposition par la présente invention inhibent les protéinases d'origine virale et peuvent être utilisés dans le traitement des infections virales, notamment des infections virales causées par les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G et GB humain.

15 Dans le cadre de l'invention, on entend par "alkyle inférieur" un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 7 et de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, 20 n-pentyle, néopentyle et analogues. On entend par "alcényle inférieur" un groupe alcényle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 7 atomes de carbone, par exemple les groupes vinyle, allyle, n-propényle, n-butényle et analogues, et on entend par "alcynyle inférieur" un groupe alcynyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 7 atomes de carbone, par exemple les groupes propargyle, 5-hexynyle, 6-heptynyle et analogues. On entend par "cyclo-25 alkyle inférieur" un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 7 atomes de carbone, par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle, et qui peuvent être éventuellement substitués par exemple par des substituants halogéno, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou (alkyle inférieur)carbonyle. On entend par "cycloalcényle inférieur" un groupe cycloalcényle ayant 30 de 3 à 7 atomes de carbone, par exemple cyclopropényle, 35 cyclobutenyle, cyclopentenyle, cyclohexenyle et cycloheptenyle.

cyclobutényle, cyclopentényle, cyclohexényle et cycloheptynyle. On entend par "alcoxy inférieur" un groupe alkyle inférieur tel que défini ci-dessus, qui est lié par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène, par exemple les groupes méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy et analogues. On entend par "aryle" un groupe aromatique monocyclique ou polycyclique, par exemple les groupes phényle, naphtyle et analogues, qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis par exemple parmi les groupes alkyle inférieur, alcoxy inférieur, halogéno, hydroxy, hydroxy(alkyle inférieur), par exemple hydroxyméthyle, halogéno(alkyle inférieur), par exemple trifluorométhyle, sulfamoyle et acétamido. On entend par "hétéroaryle" un groupe hétérocyclique aromatique à 5 ou 6 chainons qui contient un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O et/ou S, et qui est éventuellement benzocondensé et/ou éventuellement substitué de la même manière que le groupe aryle défini ci-dessus. On peut citer à titre d'exemples de groupes hétéroaryle les groupes furyle, thiényle, oxazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, benzofurannyle, benzothiényle, quinoléyle, isoquinoléyle, indolyle et analogues. On entend par "hétérocyclyle" un groupe hétérocyclique à 5 ou 6 chainons, saturé ou partiellement saturé, qui contient un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, et/ou S, et qui est éventuellement benzocondensé et/ou éventuellement substitué de la même manière que le groupe aryle défini ci-dessus, et/ou par des groupes oxo et/ou thioxo. On peut citer à titre d'exemples de groupes hétérocyclyle les groupes thiazolidinyle, 1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidinyle, hexahydropyrimidinyle, 5,6-dihydropyrranyle et analogues. On entend par "halogéno" les radicaux fluoro, chloro, bromo ou iodo. Il est bien entendu que les définitions ci-dessus s'appliquent aux différents groupes, qu'ils se présentent seuls ou en combinaison

avec un ou plusieurs autres groupes.

Dans les composés mis à disposition par la présente invention, R¹ est de préférence un groupe alkyle inférieur, en particulier butyle, halogéno(alkyle inférieur), notamment fluoro(alkyle inférieur) et en particulier 2,2,2-trifluoroéthyle, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur. De préférence, R² est un groupe alkyle inférieur, notamment isobutyle, ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), et R³ est un atome d'hydrogène. R⁴ est de préférence un groupe alkyle inférieur, notamment tert-butyle, aryle ou cycloalkyle inférieur. R⁵ est de préférence un groupe alkyle inférieur, aryl(alkyle inférieur), notamment (2-méthylphényl)-méthyle, cycloalkyle inférieur ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur). R⁶ est de préférence un atome d'hydrogène. R⁷ est de préférence un groupe alkyle inférieur, notamment isobutyle, carboxy(alkyle inférieur), notamment 2-carboxyéthyle, aryl(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), notamment benzyloxyméthyle, ou cycloalkyle inférieur. De préférence R⁸ est un groupe carboxy(alkyle inférieur), notamment carboxyméthyle, hydroxy(alkyle inférieur), notamment hydroxyméthyle, aryl(alkyle inférieur), arylhétéroaryl(alkyle inférieur) ou hétéroaryl(alkyle inférieur), et R⁹ est un atome d'hydrogène. R¹⁰ est de préférence un groupe (alkyle inférieur)-carbonyle, notamment 3-carboxypropionyle, carboxy(alkyle inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyle, hétéroaryle(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroarylcarbonyle, hydroxyfluorénylcarbonyle, hétéroarylcarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, hétérocyclylcarbonyle, halogéno(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur)carbonyle ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle. De préférence chacun des radicaux R¹¹ et R¹² est à titre individuel un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou

aryl(alkyle inférieur), notamment un atome d'hydrogène.

On peut citer à titre d'exemples de composés préférés de formule I les composés suivants :

5 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(1(S)-2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide,

10 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide,

15 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide,

20 3(R ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-valéramide,

25 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide,

30 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide,

35 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-valéramide,

3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl]éthyl]-2-oxovaléramide, et

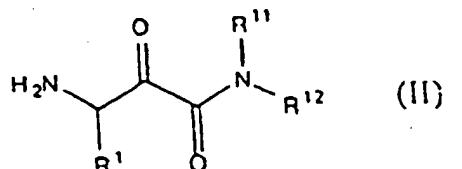
5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide.

Les composés acides de formule I forment des sels avec des bases, par exemple des sels de métaux alcalins tels que les sels de sodium ou de potassium, des sels de métaux alcalino-terreux, tels que les sels de calcium ou de magnésium, des sels avec des bases organiques, par exemple des sels avec des amines, telles que la N-éthyl-pipéridine, la procaïne ou la dibenzylamine, ou des sels avec des acides aminés basiques tels que les sels avec l'arginine ou la lysine. Les composés de formule I qui sont basiques forment des sels avec des acides inorganiques, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, etc., et avec des acides organiques, tels que l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide fumrique, l'acide tartrique, l'acide malique, l'acide maléique, l'acide salicylique, l'acide méthanesulfonique, l'acide p-toluenesulfonique, etc.

25 Les composés de formule I ci-dessus et leurs sels sont préparés par le procédé mis à disposition par la présente invention, procédé qui consiste :

a) à condenser un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule générale

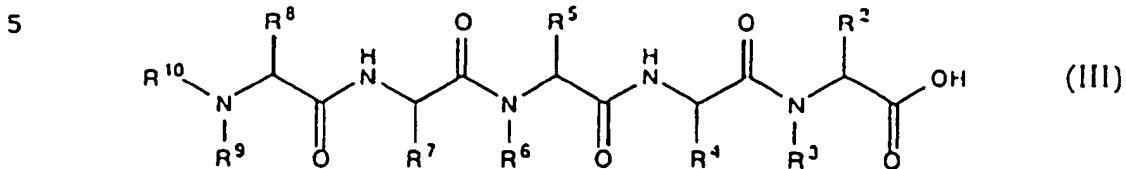
30



35

5 dans laquelle R^1 , R^{11} et R^{12} ont les significations données plus haut,

avec un acide de formule générale

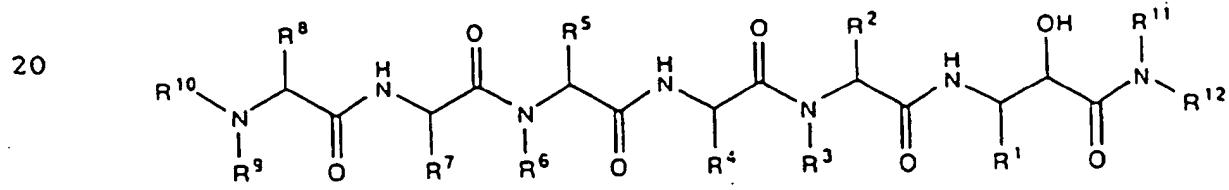


10

dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 et R^{10} ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes carboxy et/ou aminocarbonyle présents se présentent sous forme protégée,

15 et, si nécessaire, à séparer tous groupes protecteurs présents dans le produit de condensation obtenu, ou bien

b) à oxyder un α -hydroxyamide de formule générale



25

(IV)

25 dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et R^{12} ont les significations données ci-dessus, du moment que tous groupes hydroxy présents se présentent sous forme protégée,

30 et, si nécessaire, à séparer tous composés protecteurs présents dans le produit de condensation obtenu,

et,

35 c) si on le souhaite, à convertir en un sel un composé de formule I tel qu'obtenu.

Les groupes carboxy, hydroxy et aminocarbonyle protégés qui sont présents dans les matières de départ ayant les formules II, III et IV, sont respectivement des groupes carboxy, hydroxy et aminocarbonyle protégés par un groupe protecteur connu en soi d'après la chimie des peptides. Ainsi, le groupe carboxy peut être protégé par exemple sous forme du groupe tert-butoxycarbonyl, le groupe hydroxy sous forme du groupe O-tert-butyle ou benzyléther, le groupe aminocarbonyle pouvant être protégé sous forme du groupe tritylaminocarbonyle.

La condensation d'un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule II avec un acide de formule III selon la forme de réalisation a) du procédé selon l'invention peut être mise en œuvre d'une manière connue en soi dans la chimie des peptides pour ce qui est de former une liaison amide. Dans une forme de réalisation préférée, un sel d'addition avec un acide, notamment le p-toluène-sulfonate, une amine de formule II est condensé avec un acide de formule III en présence de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide (EDAC), de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et de N-éthylmorpholine (NEM) dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure halogéné tel que le dichlorométhane, à la température ambiante. Dans une forme de réalisation avantageuse, le sel d'addition avec un acide de l'amine de formule II n'est pas purifié après sa préparation (décrite ci-après), mais est condensé sous forme brute avec un acide de formule III.

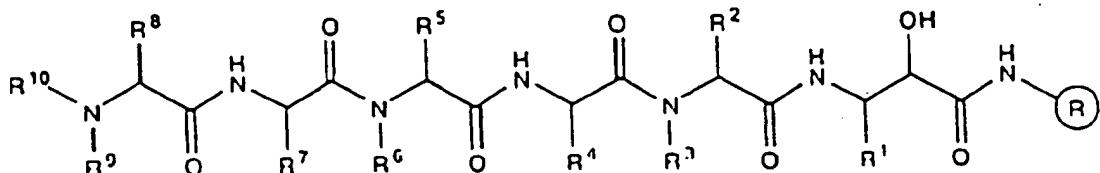
Tous groupes protecteurs présents dans le produit de condensation ainsi obtenu peuvent être séparés par des procédés connus en soi dans la chimie des peptides. Par exemple, le groupe tert-butoxycarbonyle est converti en le groupe carboxy, un tert-butyléther est converti en le groupe hydroxy, et le groupe tritylaminocarbonyle est converti en aminocarbonyle par traitement avec un acide

dans des conditions standard. Un benzyléther est converti en hydroxy par hydrogénolyse d'une manière connue en soi.

L'oxydation d'un α -hydroxyamide de formule III selon la forme de réalisation b) du procédé selon l'invention 5 est mise en œuvre de préférence dans les conditions de l'oxydation de Dess-Martin [J. Org. Chem. 48, 4155 (1983)], dans laquelle on dissout un α -hydroxyamide de formule III dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide, et on l'oxyde à la température 10 ambiante avec du 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benzo-iodoxole-3-(1H)-one.

Le clivage ultérieur de tous groupes hydroxy-protecteurs présents dans le produit d'oxydation peut être effectué d'une manière analogue à ce qui est décrit plus haut en liaison avec la séparation d'un groupe hydroxy-protecteur d'avec le produit de condensation obtenu dans la forme de réalisation a) du procédé selon l'invention.

Selon une variante de la forme de réalisation b) du procédé selon l'invention, l'oxydation d'un α -hydroxy-amide de formule IV est mise en oeuvre par le fait que ce dernier est fixé à une résine pour synthèse en phase solide, et le produit est séparé de la résine par traitement avec un acide. En particulier, l' α -hydroxy-amide fixé à la résine a la formule générale

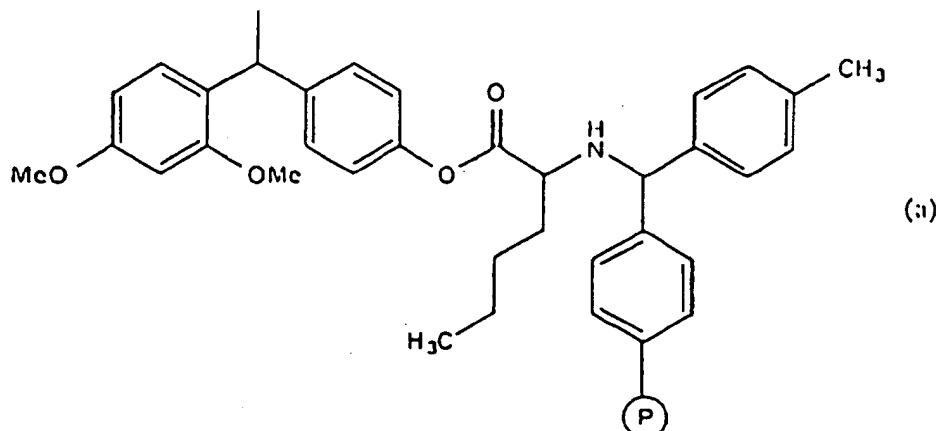


(IV.A)

35 dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et R^{12} ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes hydroxy présents se trouvent sous forme

protégée, et R représente un groupe de formule

5



10

15

dans laquelle P représente une matrice de copoly(styrène/divinylbenzène à 1 %).

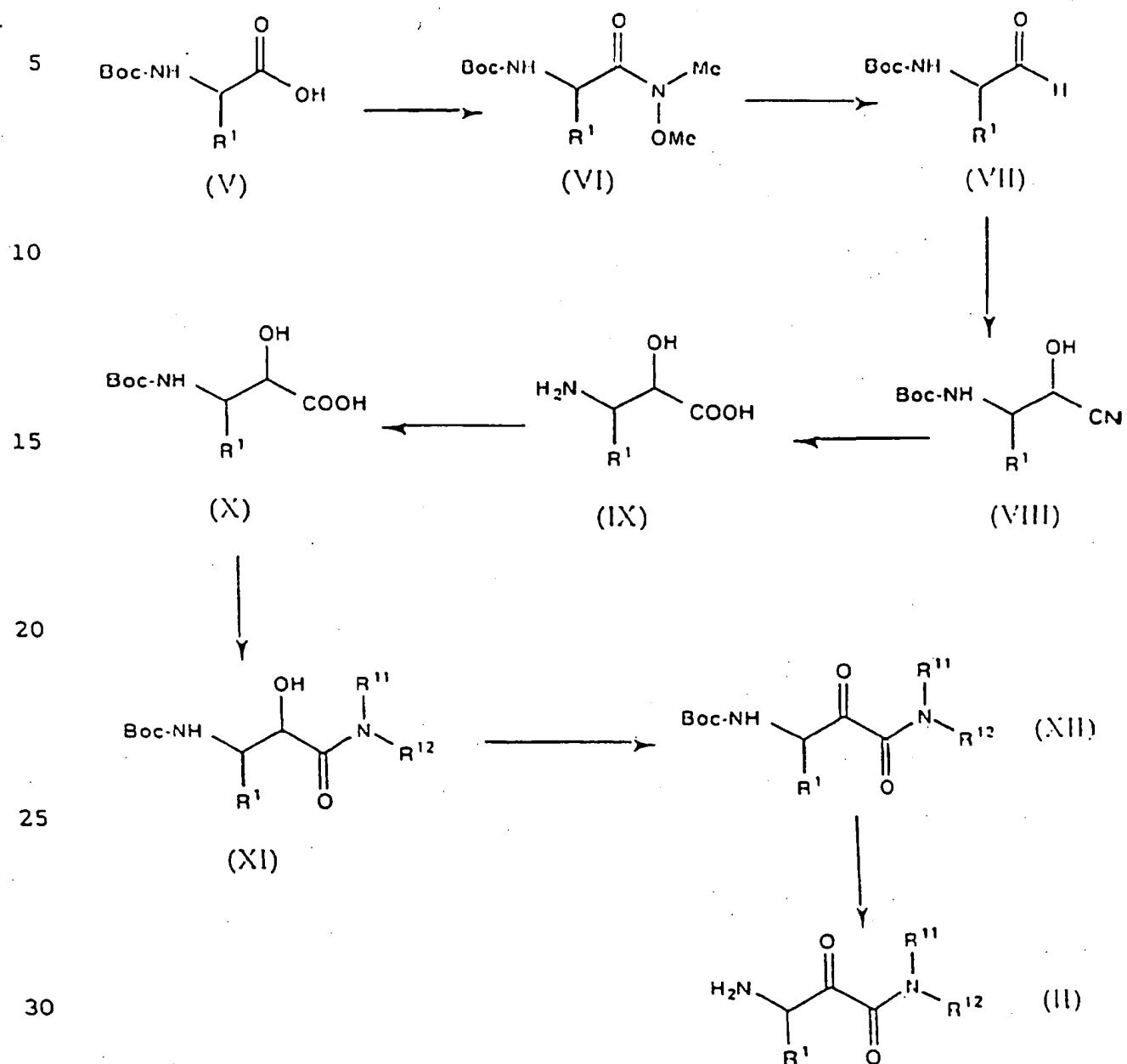
Après cette oxydation, un traitement du produit avec un acide, par exemple l'acide trifluoracétique, conduit à la séparation d'avec la résine, et à une élimination concomitante de tous groupes hydroxy-protecteurs éventuellement présents.

Dans la forme de réalisation c) du procédé selon l'invention, un composé de formule I est converti en un sel. Ainsi, des composés basiques de formule I sont convertis en des sels avec des bases par traitement avec une base, et des composés acides de formule I sont convertis en des sels d'addition avec une base par traitement avec un acide. Les bases et acides appropriés sont ceux qui donnent les sels avec une base et les sels d'addition avec un acide spécifiquement désigné plus haut.

Les sels d'addition avec un acide des amines de formule II utilisés en tant que matières de départ dans la forme de réalisation a) du procédé selon l'invention sont nouveaux et forment aussi un objet de la présente inven-

tion. Ils peuvent être préparés par exemple comme illustré dans le schéma 1 ci-après, dans lequel R¹, R¹¹ et R¹² ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes hydroxy présents le sont sous forme protégée, et 5 Boc représente le groupe tert-butoxycarbonyle.

Schéma 1



Boc-protégé de formule V, qui est un composé connu ou un analogue d'un composé connu, est mis à réagir avec un sel de N,O-diméthylhydroxylamine, notamment le chlorhydrate, d'une manière connue, par exemple en présence d'EDAC, de HOBT et de NEM et dans un solvant organique inerte, par exemple un éther tel que le tétrahydrofurane, à la température ambiante. L'hydroxamate de N,O-diméthyle de formule VI est ensuite réduit par des procédés connus, avantageusement par utilisation d'un hydrure d'un métal alcalin et d'aluminium, notamment l'hydrure de lithium et d'aluminium, pour obtenir un aldéhyde de formule VII. Au stade suivant, on fait réagir un aldéhyde de formule VII avec de l'acétone-cyanhydrine en présence d'une base organique, notamment une tri(alkyle inférieure)amine telle que la triéthylamine, et dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure aliphatique chloré tel que le dichlorométhane, à la température ambiante. L'hydroxynitrile obtenu de formule VIII est ensuite traité, éventuellement sans autre purification, avec un acide, notamment un acide halogénhydrique et en particulier l'acide chlorhydrique, à une température élevée, avantageusement au reflux, pour donner un sel correspondant d'un hydroxy-acide de formule IX. Ce sel, éventuellement sans autre purification, est traité au stade suivant avec du dicarbonate de di-tert-butyle d'une manière classique, par exemple en présence d'une base inorganique telle qu'un bicarbonate d'un métal alcalin, par exemple le bicarbonate de sodium, dans un système solvant inerte, par exemple le dioxane en solution aqueuse, à la température ambiante, de façon à obtenir un acide hydroxycarboxylique N-Boc-protégé de formule X. La condensation d'un acide de formule X avec une amine de formule $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ d'une manière connue en soi, par exemple en présence d'EDAC et de HOBT et dans un solution organique inerte tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné, par exemple le dichlorométhane,

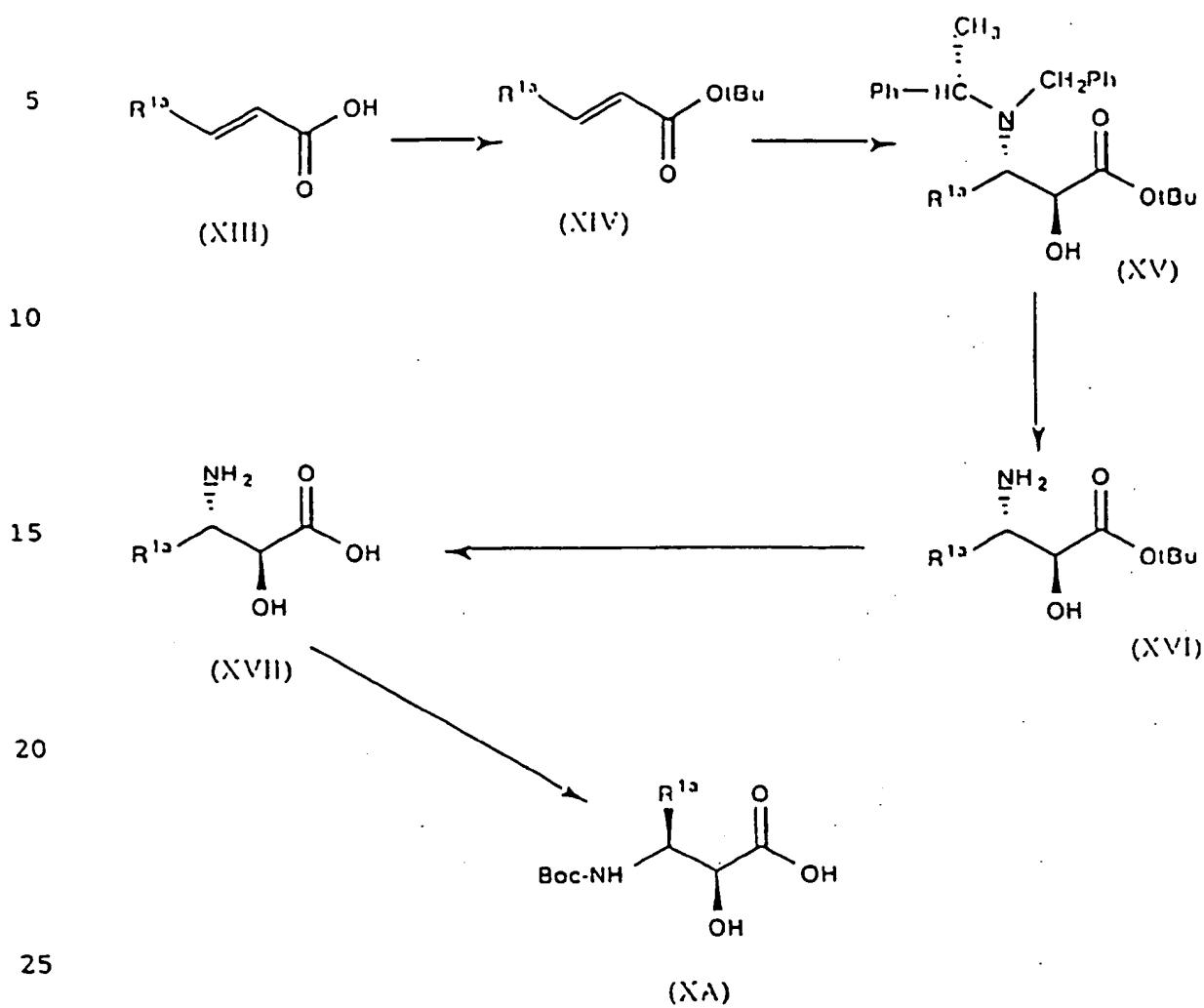
à la température ambiante, donne un α -hydroxyamide de formule XI. Au stade suivant, on oxyde un α -hydroxyamide de formule XI, avantageusement d'une manière analogue à celle qui est décrite plus haut en liaison avec la forme 5 de réalisation b) du procédé selon l'invention, et l'on obtient un α -cétoamide de formule XII. Finalement, un α -cétoamide de formule XII est converti en un sel d'addition avec un acide d'un composé de formule II par traitement avec un acide, notamment l'acide p-toluenesulfonique.

10 Cette opération est commodément mise en oeuvre par dissolution du sel et de l'acide considérés dans un solvant organique inerte, par exemple l'acetonitrile, par chauffage puis refroidissement à la température ambiante et agitation.

15 Une autre voie permettant d'obtenir des acides 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2-(S)-hydroxyalcanoïques de formule X dans laquelle R¹ représente un groupe alkyle inférieur est illustrée dans le schéma 2 ci-dessous, dans lequel R¹ est un groupe alkyle inférieur, Ph est le groupe phényle,

20 Boc représente le groupe tert-butoxycarbonyle, et tBu est le groupe tert-butyle.

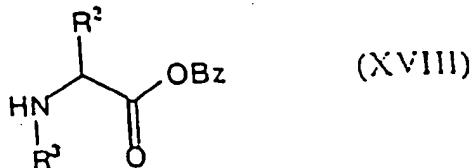
Schéma 2



Dans le premier stade du schéma 2, un acide (*E*) alcénoïque de formule XIII, qui est un composé connu, est converti en l'ester *tert*-butylique correspondant de formule XIV par réaction avec l'acétal di(*tert*-butylique) du *N,N*-diméthylformamide dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure aromatique tel que le benzène ou le toluène, à une température élevée, par exemple d'environ 80°C. Puis un ester de formule XIV est mis à

réagir d'abord avec de la (S)-(-)-N-benzyl- α -méthylbenzyl-
 amine (au préalable activée avec un alkylolithium infé-
 rieur tel que le n-butyllithium), puis avec de la (1S)-
 5 (1S)-(+)-(camphorylsulfonyl)oxaziridine, ces réactions étant
 mises en oeuvre dans un solvant organique inerte, par
 exemple un éther aliphatique tel que le diéthyléther, ou
 un éther cyclique tel que le tétrahydrofurane, à une
 basse température, par exemple d'environ -78°C. On obtient
 ainsi un composé de formule XV, qui est hydrogénolysé
 10 d'une manière connue en soi, par exemple en présence d'un
 catalyseur au palladium sur charbon, pour obtenir un
 amino-hydroxyalcanoate de formule XVI. Cet amino-hydroxy-
 alcanoate est ensuite désestérifiée par traitement avec un
 15 acide approprié, notamment l'acide trifluoracétique, pour
 donner un sel d'addition avec un acide d'un acide amino-
 hydroxyalcanoïque de formule XVII. Finalement, un traite-
 ment de cet acide amino-hydroxyalcanoïque de formule XVII
 20 avec du dicarbonate de di-tert-butyle donne un acide 3(S)-
 (tert-butoxyformamido)-2-(S)-(hydroxyalcanoïque) de for-
 mule XA, le traitement étant mis en oeuvre d'une manière
 analogue à celle qui est décrite dans le schéma 1 pour la
 conversion d'un composé de formule IX en un composé de
 25 formule X.

Les acides de formule III utilisés en tant que matiè-
 res de départ dans la forme de réalisation a) du procédé
 selon l'invention sont nouveaux. Ils peuvent être préparés
 30 par exemple en partant d'un composé de formule générale

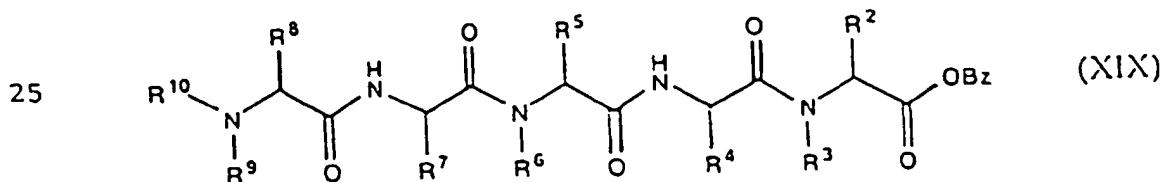


dans laquelle R' et R' ont les significations données plus haut, du moment que le groupe carboxy, hydroxy ou amino-carbonyle présent l'est sous forme protégée, et Bz est le groupe benzyle.

5 Ainsi, un composé de formule XVIII peut être couplé successivement avec différents acides aminés ou encore un fragment obtenu pendant un tel couplage séquentiel peut être soumis à un couplage plus poussé avec un dérivé peptidique ayant une taille appropriée. Ou bien encore, un 10 composé de formule XVIII peut être couplé à un térapéptide approprié.

Les réactions de couplage mentionnées ci-dessus peuvent être mises en oeuvre d'une manière connue en soi dans la chimie des peptides, avantageusement par utilisation de l'acide aminé ou du dérivé peptidique approprié, protégé au niveau du groupe amino par le groupe Fmoc [(9-fluorényl)méthoxycarbonyle] en présence d'EDAC, de HOBT et de NEM dans un solvant organique, par exemple un hydrocarbure halogéné tel que le dichlorométhane.

20 Finalement, après que le couplage est terminé,
l'ester obtenu, qui a la formule générale



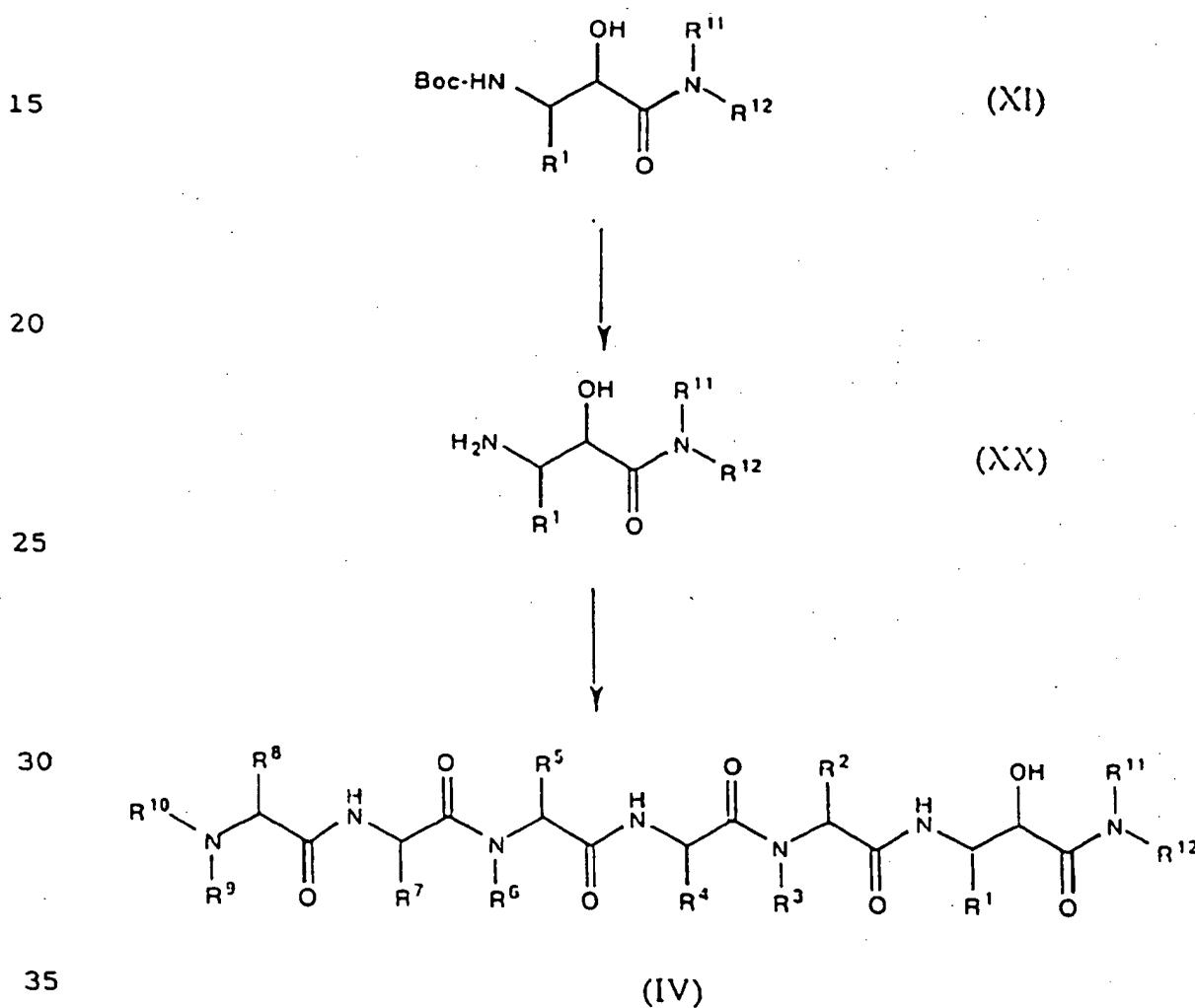
30 dans laquelle Bz et R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ et R¹⁰ ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes carboxy, hydroxy et/ou aminocarbonyle présents le sont sous forme protégée,

35 est débenzylé d'une manière connue par hydrogénolyse, par exemple en présence d'un catalyseur au palladium sur

charbon, pour donner un acide de formule III.

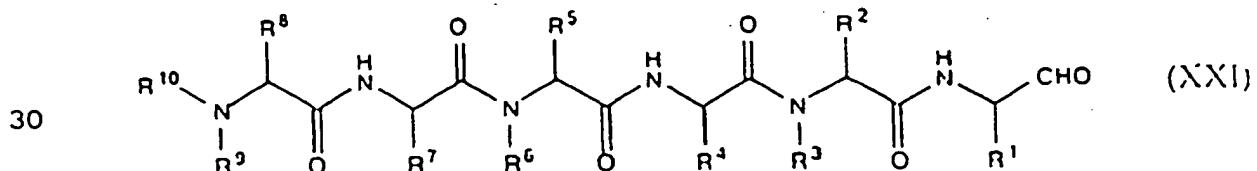
Les α -hydroxyamides de formule IV utilisés en tant que matières de départ dans la forme de réalisation b) du procédé selon l'invention sont nouveaux et forment aussi un objet de la présente invention. Ils peuvent être préparés par exemple comme illustré dans le schéma 3 ci-après, dans lequel Boc, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ et R¹² ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes hydroxy présents le sont sous forme protégée.

Schéma 3



Dans une première étape du schéma 3, un composé de formule XI, préparé comme décrit dans le schéma 1, est traité avec un acide, de préférence l'acide p-toluenesulfonique, pour donner un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule XX. Ce traitement est mis en oeuvre 5 d'une manière analogue à celle qui est décrite plus haut en liaison avec la conversion d'un α -cétoamide de formule XII en un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule II. Puis un sel d'addition avec un acide d'une 10 amine de formule XX est converti en un α -hydroxyamide de départ de formule IV par condensation avec un acide de formule III. La condensation est mise en oeuvre d'une manière analogue à celle qui est décrite plus haut en liaison avec la condensation d'un sel d'addition avec un 15 acide d'une amine de formule II avec un acide de formule III.

Ou bien encore, on peut préparer des α -hydroxyamides de départ de formule IV, dans laquelle R^{11} est un atome 20 d'hydrogène et R^{12} est un groupe alkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur) ou (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), et R^2 , R^4 , R^5 , R^7 et R^8 25 sont des groupes hydroxy(alkyle inférieur) autres que des groupes protégés, en faisant d'abord réagir un aldéhyde de formule générale



dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 et R^{10} ont 35 les significations données dans la formule IV,

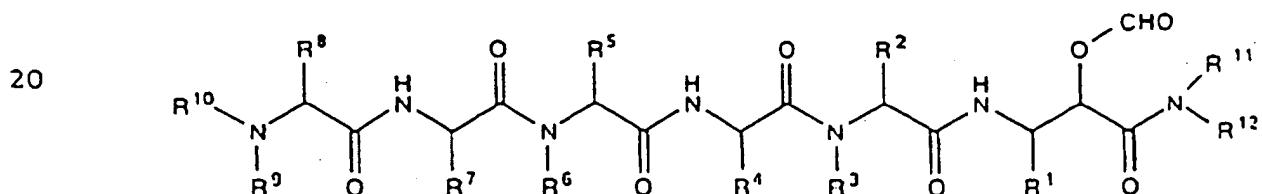
avec un isocyanure de formule générale



5 dans laquelle R¹² est un groupe alkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur) ou (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), en présence d'un excès d'acide formique. Quand le fragment aryle de l'isocyanure d'aryl(alkyle inférieur) est substitué par un groupe réactif, par exemple le groupe hydroxy ou hydroxyméthyle, ce dernier est protégé d'une manière classique. La réaction est avantageusement mise en oeuvre dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure aliphatique chloré tel que le dichlorométhane, approximativement à la température ambiante, et donne un mélange d'un α-hydroxy-

10 amide de formule IV et d'un composé formyloxy correspondant, ayant la formule générale

15



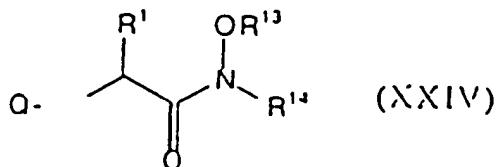
25 (XXIII)

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et R^{12} ont les significations données dans la formule IV.

Après traitement de ce mélange d'un α -hydroxyamide et d'un composé formyloxy avec de l'ammoniaque à la température ambiante, le composé formyloxy est converti en l' α -hydroxyamide correspondant de formule IV.

On peut ensuite préparer les aldéhydes de formule XXI d'abord à partir d'un hydroxamate de formule générale

5



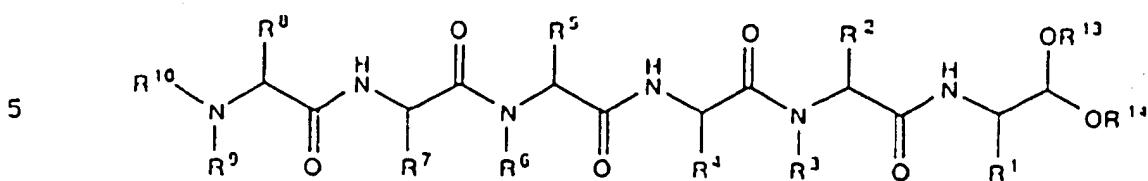
10 dans laquelle R^1 a les significations données plus haut, Q est un groupe amino-protecteur et R^{13} et R^{14} représentent chacun un groupe alkyle inférieur, en particulier le groupe méthyle,
 par réduction avec un hydrure d'un métal alcalin et d'aluminium, conversion de l'aldéhyde obtenu en un acétal de formule générale

15



20

25 dans laquelle R^1 , R^{13} et R^{14} , et Q, ont les significations données plus haut,
 condensation de cet acétal (après élimination du groupe amino-protecteur) avec un acide de formule III tel que défini ci-dessus, et désacétalysation de l'acétal obtenu, de formule générale



(XXVI)

10

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et R^{12} ont les significations données dans la formule IV.

15 La réduction d'un hydroxamate de formule XXIV est avantageusement mise en oeuvre par utilisation d'hydrure de lithium et d'aluminium.

La conversion d'un aldéhyde ainsi obtenu en un acétal de formule XXV peut être mise en oeuvre d'une manière connue, par exemple par traitement avec de l'orthoformiate de triméthyle en présence d'un acide, tel que l'acide p-toluenesulfonique.

La condensation d'un acétal de formule XXV avec un acide de formule III peut être mise en oeuvre d'une manière connue en soi dans la chimie des peptides, avantageusement en présence d'EDAC, de HOBT et de NEM, et dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure halogéné, tel que le dichlorométhane.

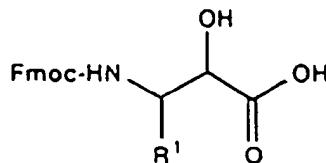
La désacétylation d'un acétal de formule XXVI est mise en oeuvre d'une manière connue en soi, avantageusement par utilisation d'acide trifluoracétique ou d'un acide fort équivalent, en présence d'un solvant organique inerte tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné, par exemple le dichlorométhane, et en présence d'eau. Avantageusement, la désacétylation est mise en oeuvre approximativement à la température ambiante. Tout groupe proté-

teur sensible à l'hydrolyse est séparé dans les conditions utilisées pour la désacétylation.

5 Dans la mesure où il ne s'agit pas de composés connus ou d'analogues de composés connus, les hydroxamates de formule XXIV peuvent être préparés d'une manière analogue à celle des représentants connus, ou comme décrit dans les exemples ci-après, ou par analogie avec ces derniers.

10 On peut préparer les α -hydroxyamides de formule IVA fixés à une résine, par exemple en éliminant le groupe Fmoc d'une résine conjuguée gonflée de formule R-Fmoc, dans laquelle R et Fmoc ont les significations données plus haut, par utilisation par exemple de diméthylformamide/ 15 pipéridine, et en faisant réagir la résine conjuguée déprotégée, d'abord avec un hydroxyacide de formule générale

20

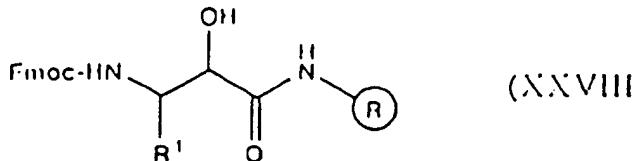


(XXVII)

25 dans laquelle R' et Fmoc ont les significations données plus haut,

30 puis avec de l'acide acétique. Les deux réactions sont commodément mises en oeuvre approximativement à la température ambiante, dans un solvant organique inerte, par exemple le diméthylformamide, en présence de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et de N-méthylmorpholine. On obtient un conjugué de résine de formule

5



10 dans laquelle R, R¹ et Fmoc ont les significations données plus haut,
 10 conjugué qui, après une déprotection, est condensé successivement avec différents acides aminés n-protégés, pour donner l'α-hydroxyamide de formule IVA souhaité, fixé à une résine.

15 Les hydroxyacides de formule XXVII peuvent être préparés d'une manière analogue aux composés de formule XA dans le schéma 2 ci-dessus.

20 Comme on l'a dit plus haut, les composés de formule I et leurs sels sont des inhibiteurs de protéases d'origine virale. L'activité contre une protéase de ce type, plus précisément la protéase du HCV, peut être mise en évidence grâce à une analyse décrite en détail dans la demande WO 98/22496, publiée le 28 mai 1998.

On trouve les valeurs suivantes pour la CI₅₀ :

Tableau

Composé de formule I	CI ₅₀ de la protéinase du HCV (μmol/l)
A	0,004
B	0,007
C	0,007
D	0,007
E	0,004
F	0,006
G	0,004
H	0,004
I	0,008
J	0,0115

Composés

A = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl]éthyl]-2-oxovaléramide,

B = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide,

C = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide,

D = 3(R ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide,

E = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide,

F = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide,

G = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide,

H = N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide,

I = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-

méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide, et
J = 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide.

Les composés de formule I et leurs sels peuvent être utilisés comme médicaments, par exemple sous forme de préparations pharmaceutiques. Les préparations pharmaceutiques peuvent être administrées par voie entérale, par exemple par voie orale sous forme de comprimés, de comprimés enrobés, de dragées, de capsules en gélatine molle et de gélules en gélatine dure, de solutions, d'émulsions ou suspensions, par voie nasale, par exemple sous forme de pulvérisations nasales, ou par voie rectale, par exemple sous forme de suppositoires. Ils peuvent cependant aussi être administrés par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions injectables.

Les composés de formule I et leurs sels peuvent être traités avec des excipients organiques ou inorganiques, inertes d'un point de vue pharmaceutique, pour la production de préparations pharmaceutiques. On peut utiliser par exemple le lactose, l'amidon de maïs ou ses dérivés, le talc, l'acide stéarique ou ses sels, et analogues, en tant qu'excipients de ce type pour comprimés, comprimés enrobés, dragées et gélules en gélatine dure. Les excipients convenant aux capsules en gélatine molle sont par exemple les huiles végétales, les cires, les graisses, les polyols liquides et semi-solides, et analogues ; cependant, selon la nature du principe actif, aucun excipient ne sera habituellement requis dans le cas des capsules en gélatine molle. Les excipients convenant à la production de solutions et de sirops sont par exemple l'eau, les polyols, le saccharose, le sucre inverti, le glucose et analogues. Parmi les excipients convenant aux suppositoires, on peut citer par exemple les huiles

naturelles ou durcies, les cires, les graisses, les polyols liquides ou semi-liquides, et analogues.

Les préparations pharmaceutiques peuvent aussi contenir des conservateurs, des solubilisateurs, des stabilisants, des mouillants, des émulsifiants, des édulcorants, des colorants, des aromatisants, des sels pour faire varier la pression osmotique, des tampons, des agents de masquage ou des antioxygènes. Elles peuvent aussi contenir encore d'autres substances thérapeutiquement intéressantes.

10 Les médicaments contenant un composé de formule I ou l'un de ses sels en association avec un excipient pharmaceutique compatible représentent aussi un objet de la présente invention, tout comme un procédé permettant de produire ces médicaments, qui consistent à mettre sous 15 une forme d'administration galénique, en même temps qu'un excipient pharmaceutique compatible, un ou plusieurs de ces composés ou sels et, si on le souhaite, une ou plusieurs autres substances thérapeutiquement intéressantes.

20 Comme on l'a dit plus haut, les composés de formule I et leurs sels peuvent être utilisés selon l'invention sous forme de principes thérapeutiquement actifs, notamment d'agents antiviraux. La posologie peut varier entre de larges limites et va bien évidemment être adaptée aux besoins individuels de chaque cas particulier. En général, 25 dans le cas d'une administration à des adultes, une posologie journalière commode devrait être d'environ 3 mg à environ 3 g, de préférence d'environ 10 mg à 1 g. La posologie journalière peut être administrée sous forme d'une dose unique ou de plusieurs doses, et, en outre, la limite 30 supérieure de la posologie mentionnée plus haut peut être dépassée si ce dépassement se révèle indiqué.

Enfin, l'utilisation de composés de formule I et de leurs sels pour produire des médicaments, notamment des médicaments antiviraux, est aussi un objet de l'invention.

35 L'invention sera mieux comprise en regard des exem-

bles ci-après :

Exemple 1

5 1) On dissout dans 5 ml d'acétonitrile en chauffant au reflux pendant 15 secondes 194 mg (0,5 mmol) de 3(RS)-
10 (tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide et 285 mg (1,5 mmol) de d'acide p-tolue-sulfonique. On laisse la solution se refroidir, et on l'agitent à la température ambiante pendant 1 heure. On ajoute 20 ml de diéthyléther à la suspension ainsi obtenue, et on isole par filtration sous forme d'un solide blanc le p-toluenesulfonate du 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide brut (1:1).

15 On dissout dans 10 ml de dichlorométhane, avant d'agiter la solution à la température ambiante pendant 6 heures, 115 mg (0,25 mmol) du p-toluenesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide (1:1) ci-dessus, 183 mg (0,2 mmol) de N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, 58 mg (0,3 mmol) de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 30 mg (0,22 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et 46 mg (0,4 mmol) de N-éthylmorpholine. Puis on lave la solution avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre, on la filtre et on l'évapore. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué de méthanol à 3,5 % dans le dichlorométhane. Le solide obtenu est tritiqué dans du diéthyléther et isolé par filtration pour donner sous forme d'un solide blanc 61 mg de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, SM : m/e 1188,4 [M+H].

11) On dissout dans 3 ml d'acide trifluoracétique avant d'agiter la solution à la température ambiante pendant 30 minutes 50 mg (0,042 mmol) de 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalananyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide. La solution est ensuite diluée avec 10 ml de toluène, et le solvant est chassé par évaporation. Le solide est trituré dans du diéthyléther pour donner sous forme d'un solide blanc 29 mg de 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalananyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, SM : m/e 1020,4 [M+H].

15 Le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxavaléranilide utilisé comme matière de départ est préparé comme suit :

16 a) On dissout dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre 1,86 g (6,2 mmol) de 2(RS)-(tert-butoxyformamido)-4,4,4-trifluorobutyrohydroxamate de N,O-diméthyle, et on refroidit la solution à 0°C. On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote, tout en maintenant la température à 0°C, 5 ml (5 mmol) d'une solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C, et la réaction est ensuite fixée par addition goutte à goutte d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium. On chasse le tétrahydrofurane par évaporation, et on ajoute 40 ml de diéthyléther. Le mélange obtenu est vigoureusement agité pendant 20 minutes, et la phase dans l'éther est séparée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée. Le résidu est dissous dans 15 ml de dichlorométhane, et on ajoute 1,58 g (18,6 mmol) d'acétone-cyanhydrine et 376 mg (3,72 mmol) de triéthylamine. La solution est agitée à la température ambiante pendant 1,5

heure, puis diluée avec 50 ml de diéthyléther et lavée cinq fois avec de l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée, et le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 35 % dans de l'éther de pétrole. L'huile obtenue est chauffée au reflux dans 40 ml d'acide chlorhydrique 5M pendant 17 heures avant évaporation jusqu'à siccité. Le résidu est dissous dans 20 ml de dioxane et 20 ml d'eau, on ajoute 5 g (59,8 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium et 3 g (13,76 mmol) de dicarbonate de di-tert-butyle, et on agite vigoureusement le mélange pendant 3 jours. Le solvant est chassé par évaporation, et le résidu est dissous dans 50 ml de diéthyléther et 50 ml d'eau. La solution aqueuse est séparée, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2M, puis extraite deux fois avec du diéthyléther. Les extraits combinés dans l'éther sont séchés sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrés et évaporés. Le résidu est trituré dans du diéthyléther à 33 % dans de l'éther de pétrole pour donner sous forme d'un solide blanc 1,01 g d'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique, SM : m/e 288 [M+H]⁺.

b) On agite à la température ambiante pendant 2 heures un mélange de 287 mg (1 mmol) d'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique, de 363 mg (3 mmol) de 2,4-diméthylalanine, de 288 mg (1,5 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 150 mg (1,1 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole dans 10 ml de dichlorométhane. La solution est diluée avec du diéthyléther, lavée avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée pour donner sous forme d'un solide blanc 363 mg de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-2',4'-diméthylvaléranilide,

5 RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 4H), 1,45 (s, 5H), 2,1 (s, 1,5H), 2,15 (s, 1,5H), 2,3 (s, 3H), 2,2-2,6 (m, 1H), 2,7-3 (m, 1H), 4,2-4,6 (m, 2H), 5,3 (d, 0,5H), 5,6 (d, 0,5H), 5,9 (d, 0,5H), 6,2 (d, 0,5H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (d, 0,5H), 7,7 (d, 0,5H), 8,6 (s, 1H).

c) On agite sous atmosphère d'azote pendant 1 heure un mélange de 360 mg (0,92 mmol) de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-2',4'-diméthylvaléranilide et de 424 mg (1 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one dans 10 ml de dichlorométhane. La solution est extraite avec une solution de 2,5 g de thiosulfate de sodium dans 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 25 % dans de l'éther de pétrole. Le solide obtenu est trituré dans de l'éther de pétrole pour donner sous forme d'un solide blanc 222 mg de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxo-valéranilide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,8-3,1 (m, 2H), 5,2-5,3 (m, 1H), 5,4-5,5 (d, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,7-7,8 (d, 1H), 8,4-8,5 (br.s, 1H).

25 On prépare comme suit la N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine utilisée dans le deuxième paragraphe de la partie 1) de cet exemple :

30 a) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de 25 g (63,6 mmol) du sel avec l'acide p-toluenesulfonique de l'ester benzylique de la L-leucine, de 14,69 g (63,6 mmol) de N-(tert-butoxycarbonyl)-3-méthyl-L-valine, de 9,73 g (63,6 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, de 7,32 g (63,3 mmol) de N-éthylmorpholine et 35 de 12,21 g (63,6 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthyl-

aminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 500 ml de dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation donne, sous forme d'une huile qui va être utilisée dans l'étape suivante sans autre purification 21,65 g de l'ester benzylique de la N-[(N-tert-butoxycarbonyl)-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 435 [M+H]⁺.

10 b) On agite à la température ambiante pendant 30 minutes une solution de 9,74 g (22,4 mmol) de l'ester benzylique de la N-[(N-tert-butoxycarbonyl)-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 25 ml d'acide trifluoracétique et 50 ml de dichlorométhane. Le solvant est chassé par évaporation, et on ajoute 50 ml de toluène. Une évaporation donne l'ester benzylique de la N-(3-méthyl-L-valyl)-L-leucine, sous forme d'une huile qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

20 c) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de l'huile ci-dessus, de 9 g (22,4 mmol) de N-(9-fluorénylméthoxycarbonyl)-2-méthyl-L-phénylalanine, de 3,43 g (22,4 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, de 3,87 g (33,66 mmol) de N-éthylmorpholine et de 4,31 g (22,4 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 ml de dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation et une chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 30 % dans de l'éther de pétrole ayant un point d'ébullition de 40 à 60°C, donnent sous forme d'une huile 12,32 g de l'ester benzylique de la N-[N-(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM :

m/e 718 [M+H].

d) On agite pendant 30 minutes à la température ambiante une solution de 10 g (13,95 mmol) de l'ester benzylique de la N-[N-(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 30 ml de pipéridine et 120 ml de dichlorométhane. On chasse le solvant par évaporation, et le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant d'abord constitué d'acétate d'éthyle à 20 % dans de l'hexane, puis de méthanol à 10 % dans le dichlorométhane. Une évaporation donne sous forme d'une huile qui va être utilisée dans l'étape suivante sans autre purification 6,9 g de l'ester benzylique de la N-[N-(2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine.

e) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de 6,9 g de l'huile ci-dessus, de 2,13 g (13,95 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, de 2,68 g (13,95 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 5,93 g (13,95 mmol) d'acide N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamique dans 150 ml de dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation et une chromatographie du résidu sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 30 % dans de l'éther de pétrole ayant un point d'ébullition de 40 à 60°C, donnent sous forme d'une huile épaisse 10,89 g de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 903 [M+H].

f) On agite pendant 30 minutes à la température ambiante une solution de 10,89 g (12,07 mmol) de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[(9-fluorényl)méthoxy-

carbonyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 30 ml de pipéridine et 120 ml de dichlorométhane. Le solvant est chassé par évaporation, et le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'abord d'acétate d'éthyle à 20 % dans l'hexane puis de méthanol à 10 % dans le dichlorométhane. Une évaporation donne l'ester benzylique de la N-[N-[O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, sous forme d'une huile qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

g) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de l'huile ci-dessus, de 4,96 g (12,07 mmol) d'acide N-[(9-fluorényl)-méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartique, de 1,85 g (12,07 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,32 g (12,07 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 ml de dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation et une chromatographie du résidu sur gel de silice, l'éluant étant l'acétate d'éthyle, donnent sous forme d'un solide blanc 10,088 g de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 1074 [M+H].

h) On agite pendant 30 minutes à la température ambiante une solution de 10,088 g de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 30 ml de pipéridine et 120 ml de dichlorométhane. Le solvant est chassé par évaporation, et le résidu est

chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'abord d'acétate d'éthyle à 20 % dans l'hexane, puis de méthanol à 10 % dans le dichlorométhane. Une évaporation donne l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-
5 tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-
méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, sous forme d'une huile qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

10 i) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de 8 g de l'huile ci-dessus, de 1,64 g (9,4 mmol) d'hydrogénosuccinate de tert-butyle, de 1,44 g (9,4 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,805 g (9,4 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans le dichlorométhane. La solution
15 est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation est une trituration du résidu dans l'acétone donnent sous forme d'un solide blanc 6,87 g de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 1008,6 [M+H]⁺, m/e 1030,3 [M+Na]⁺.

20 j) On hydrogène pendant une heure sur 600 mg de palladium à 10 % sur charbon une solution de 6,8 g (6,75 mmol) de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-
25 méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 200 ml de diméthylformamide. Le catalyseur est isolé par filtration, et le filtrat est évaporé pour donner 15 g d'un produit brut, qui est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué de méthanol à 10-15 % dans le dichlorométhane,
30 pour donner sous forme d'un solide blanc ayant un point
35

de fusion de 235 à 236°C 6 g de N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 918,4 [M+H]⁺, m/e 940,3 [M+Na]⁺.

Exemple 2

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide, SM : m/e 1204,8 [M+H]⁺.

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide, SM : m/e 1036,4 [M+H]⁺.

Le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide utilisé comme matière de départ est préparé comme suit :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de 4-méthoxy-2-méthylaniline le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-4'-méthoxy-2'-méthylvaléranilide, RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :

1,4 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 2,2 (s, 1,5H), 2,23 (s, 1,5H), 2,3-2,55 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,2-4,45 (m, 2H), 5,2 (d, 0,5H), 5,4 (d, 0,5H), 5,9 (d, 0,5H), 6,2 (d, 0,5H), 6,75 (m, 2H), 7,55-7,7 (m, 1H), 8,48 (s, 0,5H), 8,52 (s, 0,5H).

5 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-4'-méthoxy-2'-méthylvaléranilide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,35 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 2,5-2,7 (m, 1,5H), 2,75-2,9 (l, 1H), 3,7 (s, 3H), 5,0 (m, 1H), 6,7-6,85 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 10,0 (s, 1H).

10 15 Exemple 3

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 1098,7 [M+H]⁺.

20 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide le 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 930,4 [M+H]⁺.

Le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ est préparé comme suit :

5 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de méthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-méthylvaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,32 (s, 4,5H), 1,36 (s, 4,5H), 1,95-2,1 (m, 0,5H), 2,2-2,5 (m, 1,5H), 10 2,6 (t, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 5,8 (d, 0,5H), 5,95 (d, 0,5H), 6,37 (d, 0,5H), 6,85 (d, 0,5H), 7,75-7,85 (m, 1H).

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-méthylvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,38 (s, 9H), 2,65 (d, 3H), 2,4-2,9 (2, 2H), 4,9-5,0 20 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,6-8,75 (m, 1H).

Exemple 4

1) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4"-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-25 5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-0,9 (m, 18H), 1,38 (s, 27H), 1,35-1,9 (m, 7H), 2,1 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,3-2,45 (m, 4H), 2,5-2,65 (m, 3H), 2,7-3,1 (m, 5H), 4,2 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,3-4,4 (q, 1H), 4,5-4,6 (q, 1H), 4,65-4,75 (q, 1H), 5,0-30 5,1 (m, 0,5H), 5,15-5,52 (m, 0,5H), 7-7,15 (m, 4H), 7,7-

7,85 (m, 2H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,6 (d, 0,5H), 8,7 (m, 1H), 8,8 (d, 0,5H).

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-{[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-2-oxo-B-propylvaléramide le 3(RS)-{[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide, SM : m/e 958,4 [M+H].

Le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide utilisé comme matière de départ est préparé comme suit :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de n-propylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-propylvaléramide, SM : m/e 329,1 [M+H].

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-propylvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide, RMN¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,8-0,90 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,45-1,6 (m, 2H), 2,7-3,0 (m, 2H), 3,15-3,3 (q, 2H), 5,1 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,8 (m, 1H).

30 Exemple 5

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-

5 $[(N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-\alpha-aspartyl]-O-tert-butyl-L-\alpha-glutamyl]-2-$
 méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz,
 DMSO) δ : 0,8-0,9 (m, 18H), 1,18-1,28 (2, 2H), 1,38 (s,
 27H), 1,35-1,8 (m, 7H), 2,1 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,3-
 2,45 (m, 4H), 2,45-2,6 (m, 3H), 2,7-3,1 (m, 5H), 4,2 (m,
 1H), 4,25 (d, 1H), 4,3-4,4 (q, 1H), 4,5-4,6 (q, 1H),
 10 4,65-4,75 (q, 1H), 5,0-5,1 (m, 0,25H), 5,1-5,2 (m,
 0,75H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,0
 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,7 (t,
 1H).

15 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)- $[(N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-$
 butyl-L-\alpha-aspartyl]-O-tert-butyl-L-\alpha-glutamyl]-2-méthyl-
 L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-
 butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le 3(RS)- $[(N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-\alpha-aspartyl]-L-\alpha-glutamyl]-2-$
 méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-
 N-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 972,3
 $[M+H]^+$.

25 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-
 N-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme
 matière de départ :

30 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide
 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-
 hydroxyvalérique et de la n-butylamine le 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
 valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,9-1,0 (t, 3H),
 1,3-1,6 (m, 13H), 2,1-2,5 (m, 1H), 2,6-2,9 (m, 1H), 3,1-
 3,4 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 2H), 5,2 (d, 0,5H), 5,4-5,5 (m,
 1H), 5,6 (d, 0,5H), 7,8-7,9 (m, 1H).

35 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,9-1,0 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 13H), 2,7-3,1 (m, 2H), 3,3-3,4 (q, 2H), 5,1-5,2 (m, 1H), 5,3-5,4 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 1H).

Exemple 6

10 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 1168,7 [M+H]⁺.

15 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 1000,3 [M+H]⁺.

20 30 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

25 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la n-hexylamine le 3(RS)-(tert-

5 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2(RS)-hydroxy-
valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,8-0,9 (t, 3H),
1,2-1,6 (m, 17H), 2,1-2,8 (m, 2H), 3,15-3,4 (m, 2H),
4,05-4,3 (m, 2H), 5,2 (d, 0,5H), 5,4-5,5 (m, 1H), 5,65
(d, 0,5H), 6,8-7,0 (m, 1H).

10 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2(RS)-hydroxy-
valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-
trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃),
δ : 0,8-0,9 (t, 3H), 1,2-1,7 (m, 17H), 2,8-3,1 (m, 2H),
3,3 (q, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,4 (d, 2H), 6,8-6,9 (m, 1H).

Exemple 7

15 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-
méthylcétamide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-
5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on
obtient le 2-[3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxy-
20 carbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-
butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-
valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-
N-méthylcétamide, SM : m/e 1155,6 [M+H].

25 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 2-[3(RS)-
[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-
tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-
méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-
30 5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-méthylcétamide le N-
2-[3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-
aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-
méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-
valéryl]N1-méthylglycinamide, SM : m/e 987,5 [M+H].

35 On prépare comme suit le 2-[3(RS)-(tert-butoxy-
formamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-méthyl-

acétamide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-5 hydroxyvalérique et du méthylamide de la glycine le 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramido]-N-méthylacétamide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,3-1,4 (d, 9H), 2,25-2,6 (m, 2H), 2,6 (dd, 3H), 3,5-3,8 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 10 5,9 (d, 0,5H), 6,4 (d, 0,5H), 6,5 (d, 0,5H), 6,9 (d, 0,5H), 7,65-7,75 (m, 1H), 8,0-8,1 (m, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valéramido]-N-méthylacétamide le 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-méthyl-acétamide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,3-1,45 (s, 9H), 2,6 (d, 3H), 2,4-2,9 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 5,0-5,1 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,8-8,9 (t, 1H).

20 Exemple 8

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[2-(méthylthio)éthyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[2-méthylthio)éthyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1158,7 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[N - N -[N -[N -[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-0-tert-butyl-L- α -aspartyl]-0-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-

trifluoro-N-[2-(méthylthio)éthyl]-2-oxovaléramide le
 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-
 L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-
 L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e
 5 990,3 [M+H]⁺.

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-
 5,5,5-trifluoro-N-[2-(méthylthio)éthyl]-2-oxovaléramide
 utilisé comme matière de départ :

10 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-
 (tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
 valérique et 2-(méthylthio)éthylamine le 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[2-
 (méthylthio)valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4
 15 (d, 9H), 2,1 (s, 3H), 2,1-2,8 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H),
 4,1-4,4 (m, 2H), 5,3 (d, 0,5H), 5,4-5,7 (m, 1,5H), 7,2-
 7,4 (m, 1H).

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[2-
 (méthylthio)éthyl]-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxy-
 formamido)-5,5,5-trifluoro-N-[2-(méthylthio)éthyl]-2-
 oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 3H),
 2,1 (s, 3H), 2,6 (t, 2H), 2,7-3,0 (m, 2H), 3,5 (q, 2H),
 25 5,1 (q, 1H), 5,4 (d, 1H), 7,2 (m, 1H).

Exemple 9

1) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant du 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-isopropyl-2-oxo-
 30 valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-
 trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le
 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-
 O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-
 méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-
 35 N-isopropyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400

MHz, DMSO) δ : 0,75-0,95 (m, 15H), 1,0-1,1 (m, 6H), 1,5-1,9 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,3-2,4 (m, 6H), 2,5-3,0 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,15-4,4 (m, 3H), 4,5-4,6 (q, 1H), 4,6-4,7 (q, 1H), 5,0 (m, 0,5H), 5,2 (m, 0,5H), 6,95-7,1 (m, 4H), 7,7-7,85 (m, 2H), 7,9-8,0 (t, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,5-8,6 (t, 1,5H), 8,65 (d, 0,5H).

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]N-isopropyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-isopropyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 958,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-isopropyl-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et l'isopropylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-isopropylvaléramide, SM : m/e 329,1 [M+H].

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-isopropylvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-isopropyl-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,1 (d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,7-3,0 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 5,1 (q, 1H), 5,3-5,4 (d, 1H), 6,6 (d, 1H).

Exemple 10

35 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite

dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1182,9 [M+H].

10 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(1-isopropyl-2-méthyl-propyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1014,5 [M+H].

20 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

25 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la 2,4-diméthyl-3-pentylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(diisopropyl)méthyl]valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,7-0,8 (dd, 12H), 1,3-1,4 (d, 9H), 1,7-1,8 (m, 2H), 2,05-2,5 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 5,8 (d, 0,5H), 6,0 (d, 0,5H), 6,3 (d, 0,5H), 6,8 (d, 0,5H), 7,1-7,2 (t, 1H).

30 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(diiso-

5 propyl)méthyl-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide. RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,7-0,85 (m, 12H), 1,3 (s, 9H), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 7,5-7,6 (d, 1H), 8,1-8,2 (d, 1H).

Exemple 11

10 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-[(diphényl)-méthyl]valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(diphényleméthyl)-valéramide, SM : m/e 1251,0 [M+H].

15 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(diphényleméthyl)valéramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(diphényleméthyl)-valéramide, SM : m/e 1082,4 [M+H].

20 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-[(diphényl)méthyl]valéramide utilisé comme matière de départ :

25 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la diphényleméthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[(diphényl)méthyl]valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ :

1,4 (d, 9H), 2,1-2,8 (m, 2H), 4,1-4,4 (m, 2H), 5,1 (d, 0,5H), 5,5 (m, 0,5H), 5,9-6,2 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,5-7,6 (m, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[(diphényl)méthyl]valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-[(diphényl)méthyl]valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 2,7-3,0 (m, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,4-7,5 (d, 1H).

Exemple 12

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1140,6 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le N-tert-butyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 972,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

35 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de tert-butylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,3-1,5 (m, 18H), 2,1-2,8 (m, 2H), 3,9-4,2 (m, 2H), 5,2 (d, 0,5H), 5,35 (d, 0,5H), 5,5 (t, 1H), 6,7 (s, 1H).

10 15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,35 (s, 9H), 1,4 (s, 9H), 2,7-3,0 (m, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,7 (s, 1H).

15 20 25 Exemple 13
i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le N-benzyl-3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1174,8 [M+H]⁺.

30 35 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1006,4 [M+H]⁺.

35 On prépare comme suit le N-benzyl-3(RS)-(tert-butoxy-

formamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

5 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
valérique et de benzylamine le N-benzyl-3(RS)-(tert-
butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, RMN-¹H (250 MHz, DMSO) δ : 1,4 (s, 9H), 2,3-2,7 (m, 2H),
10 4,0-4,1 (m, 1H), 4,2-4,5 (m, 3H), 6,0 (d, 0,5H), 6,1 (d,
0,5H), 6,5 (d, 0,5H), 7,0 (d, 0,5H), 7,3-7,4 (m, 5H),
8,4-8,5 (m, 1H).

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du N-benzyl-3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
valéramide le N-benzyl-3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-
5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ :
1,4 (s, 9H), 2,7-3,0 (m, 2H), 4,5 (d, 2H), 5,2 (q, 1H),
5,4 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Exemple 14

20 1) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 1), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-
butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-
trifluoro-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-
butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-
25 oxovaléanilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-
(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -
aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-
alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-(1(S)-cyclo-
hexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400
30 MHz, DMSO) δ : 0,75-0,95 (m, 15H), 1,0-1,1 (t, 3H), 1,1-
1,2 (m, 4H), 1,4 (s, 27H), 1,5-1,9 (m, 8H), 2,0-2,2 (m,
2H), 2,2 (d, 3H), 2,30-2,45 (m, 5H), 2,5-3,0 (m, 5H),
3,5-3,6 (m, 1H), 4,15-4,3 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,50
(m, 1H), 4,6-4,7 (q, 1H), 5,0 (m, 0,5H), 5,2-5,3 (m,
35 0,5H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,7-7,75 (dd, 1H), 7,75-7,80 (d,

1H), 7,9-8,0 (t, 1H), 8,05-8,1 (dd, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4-8,5 (t, 1,5H), 8,7-8,8 (d, 0,5H).

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-(1(S)cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1026,3 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la (S)-1-cyclohexyléthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-1,3 (m, 9H), 1,3-1,4 (d, 9H), 1,55-1,7 (m, 5H), 2,0-2,5 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 6,3-6,4 (m, 0,5H), 6,8-6,9 (m, 0,5H), 7,4-7,5 (m, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-1,2 (m, 9H), 1,35 (s, 9H), 1,5-1,7 (m, 5H), 2,45-2,85 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,5-7,6 (d, 1H), 8,4-8,5 (dd, 1H).

5 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-0,9 (m, 15H), 1,35 (s, 27H), 1,35-1,8 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,3-2,45 (m, 6H), 2,5-3,0 (m, 6H), 4,15-4,45 (m, 3H), 4,45-4,55 (q, 1H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,8-5,0 (m, 1H), 7,0-7,35 (m, 9H), 7,7-7,85 (m, 3H), 7,95-8,0 (m, 1H), 8,05-8,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,7 (d, 0,5H), 9,15 (d, 0,5H).

10 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1020,5 [M+H].

20 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

25 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (S)- α -méthylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(α (S)-méthylbenzyl)valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ :

1,3-1,4 (m, 12H), 1,8-1,95 (m, 0,5H), 2,1-2,5 (m, 1,5H),
 3,85-3,95 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H),
 5,6 (d, 0,25H), 6,8 (d, 0,25H), 5,95 (t, 0,5H), 6,4-6,5
 (m, 0,5H), 6,8-6,9 (dd, 0,5H), 7,15-7,35 (m, 5H), 8,05-
 5 8,25 (m, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(α (S)-méthylbenzyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide,
 10 RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,3-1,45 (m, 12H), 2,45-2,85 (m, 2H), 4,8-5,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,55 (d, 0,5H), 7,6 (d, 0,5H), 9,1-9,2 (t, 1H).

Exemple 16

15 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phényl-propyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléramide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phényl-propyl)valéramide, SM : m/e 1202,8 [M+H].

25 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir de 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)phénylpropyl)-valéramide, SM : m/e 1034,4 [M+H].

35 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-

5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide utilisé comme matière de départ :

5 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la (S)- α -éthylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide, SM : m/e 405,1 [M+H].

10 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-0,85 (t, 3H), 1,25-1,35 (d, 9H), 1,65-1,85 (m, 2H), 2,45-2,8 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,8-4,9 (m, 1H), 7,15-7,4 (m, 5H), 7,55 (d, 0,5H), 7,65 (d, 0,5H), 9,1 (d, 1H).

Exemple 17

20 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide, SM : m/e 1203,0 [M+H].

30 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide le 3(RS)-

[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)phénylpropyl)-valéramide, SM : m/e 1034,4 [M+H].

5 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide utilisé comme matière de départ :

10 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (R)- α -méthylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide, SM : m/e 405,1 [M+H].

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-0,85 (t, 3H), 1,25-1,35 (d, 9H), 1,65-1,85 (m, 2H), 2,45-2,8 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,8-4,9 (m, 1H), 7,15-7,4 (m, 5H), 7,55 (d, 0,5H), 7,65 (d, 0,5H), 9,1 (d, 1H).

Exemple 18

20 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)-valéramide, SM : m/e 1216,9 [M+H].

35 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-

5 [N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide le 3(RS)-

10 [[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)-valéramide, SM : m/e 1048,6 [M+H].

15 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide utilisé comme matière de départ :

20 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (S)- α -propylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 419,1 [M+H].

25 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 361,1 [M+H-C₄H₈].

Exemple 19

30 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)-valéramide, SM : m/e 1217,0 [M+H].

35 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)-valéramide, SM : m/e 1048,6 [M+H].

10 10 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide utilisé comme matière de départ :

15 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (R)- α -propylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 419,1 [M+H].

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 361,0 [M+H-C₆H₆].

25 Exemple 20

1) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)phényl-2-méthylpropyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxov-aléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)valéramide, SM :

m/e 1216,9 [M+H]⁺.

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1048,4 [M+H]⁺.

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phényl-2-méthylbutyl)-valéramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (S)- α -isopropylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phényl-2-méthoxypropyl)valéramide, SM : m/e 419,1 [M+H]⁺.

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phényl-2-méthylpropyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phényl-2-méthylpropyl)valéramide, SM : m/e 361,0 [M+H-C₄H₈]⁺.

Exemple 21

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)-éthyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléanilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-

(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide, SM :
 5 m/e 1238,8 [M+H]⁺.

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1070,4 [M+H]⁺.

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

20 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (S)-1-(2-naphtyl)éthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]valéramide, SM : m/e 441,1 [M+H].

25 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]valéramide le 3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]2-oxovaléramide, SM : m/e 383,0 $[M+H-C_4H_8]$.

30

Exemple 22

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[(1(S)-(2-naphtyl)-35 propyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxy-

5 formamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxo-valéranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1253,5 [M+H].

10 11) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1084,4 [M+H].

15 16) On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

20 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et d' α (S)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]valéramide.

25 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,9-1,0 (t, 3H), 1,35 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,75-3,1 (m, 2H), 4,9-5,0 (m, 1H), 5,1-5,2 (m, 1H), 5,35-5,45 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,45-7,55 (m,

2H), 7,7 (d, 1H), 7,8-7,9 (m, 3H).

On prépare comme suit l' α (S)-éthyl-2-naphtalène-méthylamine utilisée dans le paragraphe a).

5 i) On agite à la température ambiante jusqu'à ce que la réaction soit terminée, comme le confirme une chromatographie sur couche mince, une solution de 10 g (58,14 mmol) d'acide 2-naphtoïque, de 16,7 g (87,21 mmol) de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 13,4 g (116,5 mmol) de N-éthylmorpholine, de 13,3 g (98,52 mmol) 10 de 1-hydroxybenzotriazole et de 8,5 g (87,18 mmol) de N,O-diméthylhydroxylamine dans 100 ml de dichlorométhane. La solution est extraite avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à 15 siccité. On obtient 13 g de 2-naphtalènecarbohydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 3,4 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 7,45-7,6 (m, 2H), 7,7-7,95 (m, 4H), 8,2 (s, 1H).

20 ii) Sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte 58 ml (58 mmol) d'une solution 1M de bromure d'éthylmagnésium dans du tétrahydrofurane à une solution sous agitation de 12,5 g (58 mmol) de 2-naphtalènecarbohydroxamate de N,O-diméthyle dans 50 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est agité jusqu'au lendemain, puis on 25 fixe la réaction par addition d'eau et de diéthyléther. La phase dans l'éther est séparée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 33 % dans 30 de l'éther de pétrole, pour donner 2,1 g de 1-(2-naphtyl)-1-propanone, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,2-1,3 (t, 3H), 3,1-3,2 (q, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,8-8,1 (m, 4H), 8,45 (s, 1H).

35 iii) On chauffe au reflux dans 30 ml de pyridine pendant une heure un mélange de 2,1 g (11,41 mmol) de 1-

(2-naphtyl)-1-propanone et de 2,1 g (30,22 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine. On évapore la solution jusqu'à siccité, et on partage le résidu entre de l'eau et du diéthyléther. La phase organique est lavée deux fois avec de l'acide chlorhydrique 2M, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité pour donner sous forme d'un solide rose 2,04 g de 1-(2-naphtyl)-1-propanone-oxime, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,2-1,3 (t, 3H), 2,9-3,0 (q, 2H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 4H), 8,02 (s, 1H).

iv) On agite et on chauffe à 85°C pendant une heure un mélange de 2 g (10 mmol) de 1-(2-naphtyl)-1-propanone-oxime, de 3,6 g (55,1 mmol) de zinc, de 0,4 g (6 mmol) d'acétate d'ammonium, de 50 ml d'ammoniaque, de 12 ml d'éthanol et de 5 ml de diméthylformamide. Le mélange est refroidi à la température ambiante, dilué avec du diéthyléther et rendu basique avec une solution aqueuse à 35 % d'hydroxyde de sodium. La phase dans l'éther est séparée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité pour donner sous forme d'une huile incolore 1,8 g d'α(RS)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,9 (t, 3H), 1,7-1,8 (br, s, 2H), 3,9-4,0 (t, 1H), 4,1-4,2 (q, 2H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,8-7,9 (m, 3H).

v) On agite dans 20 ml de dichlorométhane pendant 18 heures un mélange de 1,3 g (7,03 mmol) de (RS)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine, de 1 g (6,02 mmol) d'acide (S)-(+)-α-méthoxyphénylacétique, de 1,1 g (8,15 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,4 g (7,31 mmol) de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. La solution est extraite avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 25 % dans de l'éther

de pétrole, puis d'acétate d'éthyle à 33 % dans l'éther de pétrole. Après trituration dans du diéthyléther à 50 % dans de l'éther de pétrole, on obtient 950 mg de 2(S)-méthoxy-N[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-phénylacétamide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-0,85 (t, 3H), 1,8-1,9 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 4,8-4,9 (q, 1H), 7,25-7,5 (m, 8H), 7,68 (s, 1H), 7,75-7,9 (m, 3H), 8,5-8,6 (d, 1H), que l'on élue d'abord, et 850 mg de 2(S)méthoxy-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-phénylacétamide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-0,9 (t, 3H), 1,75-1,9 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 4,8-4,9 (q, 1H), 7,25-7,5 (m, 8H), 7,7 (s, 1H), 7,75-7,9 (m, 3H), 8,5-8,6 (d, 1H), que l'on élue ensuite.

vi) On agite et on chauffe au reflux pendant 48 heures 950 mg (2,85 mmol) de 2(S)méthoxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-phénylacétamide dans un mélange de 10 ml d'éthanol et de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. La solution est évaporée jusqu'à siccité, et le résidu est dissous dans de l'eau et lavé deux fois avec du diéthyléther. La solution aqueuse est séparée, rendue basique avec du bicarbonate de sodium et extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les solutions combinées dans l'acétate d'éthyle sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées jusqu'à siccité pour donner sous forme d'une huile incolore l' α (S)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,8-0,9 (t, 3H), 1,6-1,7 (br, s, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 3,9 (t, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H).

Exemple 23

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[(1(R)-(2-naphtyl)propyl)-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-0-tert-butyl-L- α -

aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1252,9 [M+H].

5 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1084,4 [M+H].

10 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

15 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de l' α -(R)-éthyl-2-naphtalène-méthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-valéramide.

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,9-1,0 (t, 3H), 1,35 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,75-3,1 (m, 2H), 4,9-5,0 (m, 1H), 5,1-5,2 (m, 1H), 5,35-5,45 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,8-7,9 (m, 3H).

25 L' α (R)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine, RMN-¹H (400

MHz, CDCl_3), δ : 0,8-0,9 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,75-2,0 (br, s, 2H), 3,95-4,0 (t, 1H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,8-7,85 (m, 3H), utilisé au paragraphe a) est préparé comme décrit dans l'Exemples 22 vi) à partir du 5 2(S)-méthoxy-N-[(1R)-(2-naphtyl)propyl]-2-phénylacétamide (préparé comme décrit dans l'Exemple 22 v).

Exemple 24

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-propylheptanamide au lieu du 10 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-15 phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-propylheptanamide, SM : m/e 1100,7 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-propylheptanamide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-propylheptanamide, SM : m/e 932,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-propylheptanamide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 a), mais en utilisant le 2(RS)-(-tert-butoxyformamido)hexanohydroxamate de N,O-diméthyle au lieu du 30 2(RS)-(tert-butoxyformamido)-4,4,4-trifluoro-butyrohydroxamate de N,O-diméthyle, on obtient l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2(RS)-hydroxyheptanoïque, RMN-¹H (250 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-0,9 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 35 15H), 3,85-4,05 (m, 1H), 4,15-4,35 (m, 1H), 4,85-5,0 (dd,

1H), 5,8-6,0 (m, 1H).

5 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2(RS)-hydroxyheptanoïque et de la n-propylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2(RS)-hydroxy-N-propylheptanamide, SM : m/e 303,2 [M+H]⁺.

10 c) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2(RS)-hydroxy-N-propylheptanamide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-propylheptanamide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,8-0,95 (m, 6H), 1,2-1,7 (m, 15H), 3,15-3,35 (q, 2H), 4,95-5,1 (m, 1H), 6,8-7,0 (m, 1H).

15 Exemple 25

20 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide.

25 ii) On dissout dans 3 ml d'acide trifluoracétique 80 mg (0,074 mmol) de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, et on agite la solution à la température ambiante pendant 30 minutes. La solution est ensuite diluée avec 10 ml de toluène, et le solvant est chassé par évaporation. Le résidu est purifié par chromatographie en phase liquide haute pression en phase inversée sur une colonne Dynamac C18 (5 micromètres, 300 Å, 21,4 x 50 mm). Le gradient d'élution va de 90 % SSA 10 % SSB à 95 % SSB 5 % SSA en

8,5 minutes (SSA représente une solution aqueuse d'acide trifluoracétique à 0,1 %, SSB représente une solution d'acide trifluoracétique à 0,1 % dans 70 % d'acetonitrile et 30 % d'eau). Après lyophilisation jusqu'au lendemain, 5 on obtient 12 mg de 3(R ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxy-
propionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-
alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-tri-
fluoro-2-oxovaléramide (diastéréoisomère A) ; SM : m/e
10 916,3 [M+H]⁺, que l'on élue d'abord, puis 8 mg de 3(R ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide (diastéréoisomère B) ; SM : m/e 916,2 [M+H]⁺, qui est élué ensuite.

15 On peut préparer comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

20 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et d'ammoniac le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, RMN-¹H (250 MHz, DMSO) δ : 1,35-1,45 (d, 9H), 2,0-2,5 (m, 2H), 3,95-4,1 (m, 1H), 4,15-4,4 (m, 1H), 5,5 (d, 0,5H), 5,7 (d, 0,5H), 5,85 (d, 1H), 6,5-6,6 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 1H).

25 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, DMSO) δ : 1,4 (s, 9H), 2,6-2,9 (m, 2H), 5,0-5,1 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,3-7,4 (s, 2H).

Ou bien encore, on peut préparer comme suit la matière de départ :

30 c) On agite jusqu'à ce que la réaction soit terminée, 35 ce qui est confirmé par chromatographie sur couche mince,

une solution de 580 mg (2,03 mmol) de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide et de 1,16 g (6,11 mmol) d'acide 4-toluenesulfonique monohydraté dans 10 ml d'acétonitrile. on ajoute 10 ml de diéthyléther, et le p-toluenesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide (1:1) qui se forme est isolé par filtration et ajouté à une solution de 1,06 g (1,156 mmol) de [N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-0-tert-butyl-L- α -aspartyl]-0-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine (préparée comme décrit dans l'Exemple 1), de 321 mg (2,79 mmol) de N-éthylmorpholine, de 268 mg (1,4 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 190 mg (1,4 mmol) de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité à la température ambiante jusqu'à ce qu'une chromatographie sur couche mince confirme que la réaction est terminée. La solution est lavée avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est trituré dans un mélange 1:1 de diéthyléther et d'éther de pétrole, et le solide est isolé par filtration pour donner sous forme d'un solide blanc 0,7 g de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-0-tert-butyl-L- α -aspartyl]-0-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, SM : m/e 1086,6 [M+H]⁺.

d) On agite sous atmosphère d'azote à la température ambiante pendant 30 minutes une solution de 0,7 g (0,645 mmol) de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-0-tert-butyl-L- α -aspartyl]-0-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide et de 328 mg (0,773 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-

1,2-benziodoxole-3(1H)-one dans 20 ml de dichlorométhane. On ajoute encore 328 mg (0,773 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one, et on agite le mélange pendant une heure. La solution est extraite avec 5 une solution de 10 g de thiosulfate de sodium dans 40 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est trituré dans un mélange 1:1 de diéthyléther et d'éther de pétrole, et le 10 solide est isolé par filtration pour donner sous forme d'un solide blanc 660 mg de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1084,5 [M+H]⁺.

Exemple 26

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-nibrobenzyl)-2-oxovaléramide, et par l'intermédiaire du p-toluènesulfonate de 20 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide (1:1), RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 2,28 (m, 3H), 2,85-2,9 (m, 1H), 3,05-3,15, (m, 1H), 4,4-4,6 (m, 2H), 5,0-5,1 (m, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,45-7,6 (m, 4H), 8,15-8,25 25 (m, 2H), 8,5 (br, s, 1H), le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1219,5 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-

trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxo-
5 valéramide, PF 142-144°C, sous forme d'un solide blanc.

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

10 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de 4-nitrobenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(4-nitrobenzyl)-valéramide, SM : m/e 422 [M+H].

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(4-nitrobenzyl)-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,35 (s, 9H), 2,55 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 8,2 (d, 2H), 9,45 (m, 1H).

Exemple 27

25 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide, par l'intermédiaire du p-toluenesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide (1:1), RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 2,3 (s, 3H), 2,85-3,15 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,25-4,45 (m, 2H), 5,1 (s, 1H), 6,8-6,9 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 8,15 (br, s, 1H), le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-tri-

fluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1205,3 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1036,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la 3-méthoxybenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(3-méthoxybenzyl)-valéramide, SM : m/e 407 [M+H].

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(3-méthoxybenzyl)-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,35 (s, 9H), 2,5-2,65 (m, 1H), 2,7-2,85 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,25-4,4 (m, 2H), 4,9-5,0 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 3H), 7,2 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 9,25 (t, 1H).

Exemple 28

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-

oxovaléramide, par l'intermédiaire du p-toluenesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide (1:1), RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 2,25 (s, 3H), 2,85-3,0 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 4,35-4,55 (m, 2H), 5,0-5,1 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,55-7,80 (m, 2H), 8,1-8,2 (m, 2H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,75 (m, 1H), le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1219,8 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1051,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la 3-nitrobenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(3-nitrobenzyl)-valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,3, 1,35 (2s, 9H), 2,2-2,5 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,3-4,45 (m, 2H), 6,0-6,15 (2d, 1H), 6,40-6,95 (2d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,65-8,70 (2t, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(3-nitrobenzyl)-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,30 (s, 9H), 2,50-2,65 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 7,6-7,65 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,10-8,20 (m, 2H), 9,4-9,50 (m, 1H).

10 Exemple 29

15 1) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxyméthyl)-2-oxovaléramide, et par l'intermédiaire du p-tolue-sulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-[4(tert-butoxyméthyl)benzyl]-2-oxovaléramide (1:1), RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,20 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 4,3-4,4 (m, 4H), 5,05-5,10 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 8,5 (br, s, 3H), 9,6 (t, 1H), le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-[4-(tert-butoxyméthyl)-benzyl]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1260,9 [M+H].

20 25 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[4-(hydroxyméthyl)benzyl]-2-oxovaléramide sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1036,3 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

5 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la 4-(tert-butoxyméthyl)benzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-valéramide, 10 SM : m/e 63 [M+H].

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,25 (s, 9H), 1,4 (s, 9H), 2,55-2,7 (m, 1H), 2,8-2,90 (m, 1H), 4,3-4,45 (m, 4H), 4,95-5,05 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 9,30 (t, 1H).

20 Exemple 30

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxovaléramide, par l'intermédiaire du p-toluenesulfonate de 25 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide (1:1), SM : m/e 291,1 [M+H], le 3(RS)-{[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-30 hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1190,8 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-{[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-35

5 L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1022,3 [M+H].

10 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

15 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la tert-butoxybenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(4-tert-butoxybenzyl)-valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,25 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 2,25-2,5 (m, 2H), 3,95-4,0 (m, 1H), 4,1-4,30 (m, 3H), 5,83 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 8,35 (t, 1H).

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(4-tert-butoxybenzyl)-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 447 [M+H].

Exemple 31

30 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)-valéramide, par l'intermédiaire du p-toluènesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide (1:1), SM : m/e 281 [M+H], le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-tri-

fluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,7-0,9 (m, 15H), 1,2 (s, 3H), 1,35 (s, 27H), 1,5-1,8 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,3-2,45 (m, 6H), 2,5-3,0 (m, 4H), 4,1-4,6 (m, 6H), 4,6-4,7 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 6H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,7-8,2 (m, 5H).

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)-valéramide sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1012,2 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la 2-thénylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(2-thényl)-valéramide, SM : m/e 383 [M+H].

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(2-thényl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide, SM : m/e 207,3 [M+H].

Exemple 32

i) On ajoute 300 mg d'acide p-toluenesulfonique à une solution de 200 mg de 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2-

5 oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide dans 4 ml d'acéto-nitrile, et le mélange est rapidement chauffé (pendant environ 15 secondes) jusqu'à dissolution de l'ensemble des composants. Ce mélange est ensuite agité à la température ambiante pendant 20 minutes. On chasse le solvant, et on utilise immédiatement sans autre purification le p-toluenesulfonate de 3(S)-amino-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)hexanamide (1:1) brut.

10 On ajoute 87 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, 122 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide et 0,2 ml de 4-éthylmorpholine à une suspension de 250 mg de N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine (préparée comme décrit dans l'Exemple 1) dans 10 ml de dichlorométhane. On ajoute une solution du p-toluenesulfonate de 3(S)-amino-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)hexanamide (1:1) brut dans 10 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange jusqu'au lendemain à la température ambiante. Le mélange est ensuite dilué avec du dichlorométhane et lavé successivement avec une solution d'acide citrique à 5 %, une solution saturée de bicarbonate de sodium et une saumure saturée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et on évapore le solvant. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 3,5 % de méthanol dans le dichlorométhane, pour donner 200 mg de 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide, SM : 25 m/e 1176 [M+H]⁺.

30

35 ii) On traite avec 2 ml d'acide trifluoracétique pendant 30 minutes 20 mg de 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -

aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-(1S)-phénylpropyl)heptanamide. On évapore l'acide trifluoracétique, et le mélange brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'un mélange 120:15:3:2 de dichlorométhane, de méthanol, d'acide acétique et d'eau. Une trituration donne sous forme d'un solide blanc le 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide, SM : m/e 1008,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide utilisé comme matière de départ :

a) On dissout dans 20 ml de toluène 1 g d'acide (E)-2-hepténoïque, et on chauffe à 80°C la solution obtenue. On ajoute une solution de 11,2 ml de l'acétale di-tert-butyllique du N,N-diméthylformamide dans 10 ml de toluène, et on agite le mélange à 80°C pendant 30 minutes. On refroidit le mélange et on le lave successivement avec de l'eau, une solution saturée de bicarbonate de sodium et une saumure saturée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 10 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane, pour donner sous forme d'une huile incolore 0,85 g de (E)-2-hepténoate de tert-butyle. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,85 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 2,1 (m, 2H), 5,65 (dt, 1H), 6,8 (dt, 1H).

b) On refroidit à 0°C une solution de 0,66 ml de (S)-(-)-N-benzyl- α -méthylbenzylamine dans 10 ml de tétrahydrofurane, et on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1,88 ml d'un solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane. La solution rose foncé obtenue est agitée à 0°C pendant 45 minutes, puis refroidie à -78°C. On

ajoute une solution de 0,184 g de (E)-2-hepténoate de tert-butyle dans 2 ml de diéthyléther anhydre, et on agite le mélange pendant 2 heures à -78°C. On ajoute 0,37 g de (1S)-(+)-(10-camphosulfonyl)oxaziridine solide, et 5 on agite le mélange à -78°C pendant une heure. On ramène le mélange à 0°C, et on ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium. On évapore le tétrahydrofurane, et la phase aqueuse est diluée avec de l'eau et extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée 10 sur du sulfate de magnésium, évaporée et purifiée par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant une solution de diéthyléther à 10 % dans l'hexane, pour donner sous forme d'une huile incolore le 3(S)-[N-benzyl-N-(α (S)-méthylbenzyl)amino]-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle, SM : m/e 412,2 [M+H]⁺. 15

c) On hydrogénolyse jusqu'au lendemain sous une pression de 0,5 MPa une solution de 0,5 g de 3(S)-[N-benzyl-N-(α (S)-méthylbenzyl)amino]-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle dans de l'acide acétique contenant 0,2 g 20 de palladium sur charbon. Le catalyseur est isolé par filtration, et on évapore l'acide acétique. Le produit brut est dissous dans du dichlorométhane, et lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane, et les 25 phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées pour donner 0,26 g de 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle, SM : m/e 218,3 [M+H]⁺.

30 d) On traite pendant 30 minutes avec 2 ml d'acide trifluoracétique 0,26 g de 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle. L'acide trifluoracétique est évaporé, et on évapore le résidu à deux reprises avec du toluène. Une trituration dans du diéthyléther donne sous 35 forme d'un solide blanc 0,155 g du trifluoracétate de

l'acide 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoïque, SM : m/e 162 [M+H]⁺.

e) On ajoute une solution de 2,2 g de dicarbonate de di-tert-butyle dans 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium à une solution de 1,43 g du trifluoracétate de l'acide 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoïque dans 20 ml de dioxanne. Le mélange est agité pendant 2 heures à la température ambiante, et on ajoute 0,5 g de dicarbonate de di-tert-butyle et 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité jusqu'au lendemain, et on ajoute encore 0,5 g de dicarbonate de di-tert-butyle et 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité jusqu'à ce qu'une chromatographie sur couche mince, dont l'éluant est un mélange 60:18:2:3 de dichlorométhane, de méthanol, d'acide acétique et d'eau, indique une consommation complète du trifluoracétate de l'acide 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoïque. On évapore le dioxanne, et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther. On ajoute de l'acétate d'éthyle à la phase aqueuse, que l'on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2M. On isole la phase organique, et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées pour donner l'acide 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2(S)-hydroxyheptanoïque, SM : m/e 262,5 [M+H]⁺.

f) On ajoute successivement 229 mg de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté, 287 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 148 mg de (S)-(-)-1-phénylpropylamine, à une solution de 260 mg d'acide 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2(S)-hydroxyheptanoïque dans 10 ml de dichlorométhane. On agite le mélange à la température ambiante pendant 3 heures, puis on le dilue avec du dichlorométhane et on le lave successivement avec une solution d'acide citrique à 5 %, une solution saturée de

5 bicarbonate de sodium et une saumure saturée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et on évapore le solvant pour obtenir 285 mg de 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2(S)-hydroxy-N-(1(S)-phénylpropyl)-heptanamide, SM : m/e 379,1 [M+H].

10 5 g) On ajoute 0,383 g de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one à une solution de 0,285 g de 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2(S)-hydroxy-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité à la température ambiante pendant 30 minutes, puis on ajoute encore 30 mg de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one. On agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes, puis on le dilue avec de l'acétate d'éthyle. La 15 solution est extraite avec une solution de 10 g de thiosulfate de sodium dans 40 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle, et les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 20 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane, pour donner 200 mg de 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide, SM : m/e 377,1 [M+H].

25 Exemple 33

On traite avec 0,1 ml d'ammoniaque 2M à la température ambiante pendant 30 minutes 16 mg d'un mélange de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide et de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-formyloxy-5-hepténamide. On ajoute encore 0,1 ml d'ammoniaque, et 30 on agite le mélange pendant encore 2 heures. On évapore 35

le solvant, et on dissout dans du diméthylformamide le (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide brut obtenu. On ajoute des aliquotes de 6,3 mg de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one pendant 3 heures, jusqu'à ce qu'une spectrométrie de masse indique que la plus grande partie du (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide a été consommée. On évapore le solvant, et on purifie le produit brut par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant un mélange 120:15:3:2 de dichlorométhane, de méthanol, d'acide acétique et d'eau, que l'on suit par chromatographie en phase liquide sous haute pression en phase inversée commandée par le spectre de masse, pour obtenir le (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2-oxo-5-hepténamide, SM : m/e 978,8 [M+H]⁺.

On prépare comme suit le mélange de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide et de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-formyloxy-5-hepténamide utilisé comme matière de départ :

30 a) On dissout 2,26 g (9,87 mmol) de (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis 1,15 g (11,79 mmol) de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine, 1,6 g (10,46 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté, 2,27 g (11,88 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-

éthylcarbodiimide et 5,8 ml d'éthyldiisopropylamine, et on agite à la température ambiante jusqu'au lendemain la solution obtenue. La solution est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une élimination du solvant par évaporation donne sous forme d'une huile incolore, que l'on utilise sans autre purification, 2,46 g de (Z)-2(S)-(tert-butoxyformamido)-4-hexene-hydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 1,6 d, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,6 (m, 1H).

5 b) On dissout dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre 1,56 g (5,74 mmol) de (Z)-2(S)-(tert-butoxyformamido)-4-hexene-hydroxamate de N,O-diméthyle, et on refroidit la solution à 0°C. On ajoute 2,6 ml d'une solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane, et on agite pendant 30 minutes la solution obtenue. On fixe la réaction par addition goutte à goutte de 15 ml d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium, puis de 30 ml de diéthyléther. Le système diphasique obtenu est agité vigoureusement pendant une heure. La phase organique est extraite avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis on la séche sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par évaporation, l'aldéhyde est utilisé sans autre purification.

10 c) On dissout 0,79 g (3,71 mmol) de l'aldéhyde dans une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans le méthanol, et la solution obtenue est agitée à la température ambiante pendant 2 heures. Après élimination du solvant par évaporation, l'acétal diméthylique est utilisé sans purification.

15 d) On dissout dans 15 ml de dichlorométhane 0,15 g

20

25

30

35

(0,16 mmol) de [N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine (préparée comme décrit dans l'Exemple 1), 0,033 g (0,2 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté, 0,047 g (0,25 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,77 g (6,69 mmol) de 4-éthylmorpholine. On ajoute 0,05 g (0,22 mmol) de l'acétal diméthylique dissous dans 5 ml de dichlorométhane, et on agite à la température ambiante pendant 3 jours la solution obtenue. La solution est lavée avec une solution d'acide citrique à 5 % puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 2 % de méthanol dans le dichlorométhane, pour donner sous forme d'une mousse blanche 0,092 g de (Z)-N2-[N-[N-[N-[3-tert-butoxycarbonyl]propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-3-pentényl]-L-leucinamide, SM : m/e 1027,9 [M+H]⁺.

e) On dissout 0,05 g (0,04 mmol) de (Z)-N2-[N-[N-[N-[3-tert-butoxycarbonyl]propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-3-pentényl]-L-leucinamide dans 4 ml d'une solution 1:1 de dichlorométhane et d'acide trifluoracétique contenant 3 gouttes d'eau. La solution obtenue est agitée pendant une heure à la température ambiante. Après élimination du solvant par évaporation, le produit brut est trituré dans du diéthyléther pour donner sous forme d'un solide blanc 0,03 g de (Z)-2(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-

méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-hexénal, SM : m/e 845,7 [M+H].

f) On traite avec 0,2 ml d'acide formique et 0,02 ml d'isocyanure de benzyle une solution de 18 mg de (Z)-2(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-hexénal dans 2 ml de dichlorométhane. On agite le mélange à la température ambiante pendant une heure, puis on l'évapore. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant un mélange 240:12:3:2 de dichlorométhane, de méthanol, d'acide acétique et d'eau, et l'on obtient 16 mg d'un mélange de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide et de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]-amino-2(RS)-formyloxy-5-hepténamide, SM : m/e 980,5 [M1+H] ; 1008,5 [M2+H].

Exemple 34

On prépare le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-cyano-2-oxobutyramide, SM : m/e 963,6 [M+H], d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant du N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[2-cyano-1(S)-diméthoxyméthyl]éthyl]-L-leucinamide au lieu du (Z)-N2-[N-[N-[N-[3-tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-3-pentényl]-L-leucinamide.

35 On obtient les intermédiaires suivants :

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-3-cyano-propionaldéhyde, SM : m/e 830,4 [M+H]⁺ ;

5 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-cyano-2(RS)-hydroxybutyramide, SM : m/e 965,4 [M+H]⁺ ;

et

10 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-cyano-2(RS)-formyloxybutyramide, SM : m/e 993,5 [M+H]⁺.

15 On prépare comme suit le N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[2-cyano-1(S)-(diméthoxyméthyl)éthyl]-L-leucinamide :

20 On agite pendant 3 heures une solution de 615 mg de 3-cyano-N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-L-alanine, de 576 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 459 mg de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté, de 345 mg de 4-éthylmorpholine et de 293 mg de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine dans 20 ml 25 de dichlorométhane. Le mélange est lavé avec de l'acide chlorhydrique 2M, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et le solvant est éliminé par évaporation. Une trituration du mélange donne 30 sous forme d'un solide blanc qui est utilisé sans autre purification 570 mg de 3-cyano-2(S)-[(9-fluorényl)méthoxyformamido]propionohydroxamate de N,O-diméthyle.

35 A 0°C, on ajoute 1,2 ml d'une solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane à une

solution de 570 mg de 3-cyano-2(S)-[(9-fluorényl)méthoxy-formamido]propionohydroxamate de N,O-diméthyle dans 10 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On agite le mélange à 0°C pendant 30 minutes, puis on fixe la réaction par addition 5 goutte à goutte d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium, puis de diéthyléther. Le système diphasique obtenu est vigoureusement agité pendant une heure. La phase organique est lavée avec une solution saturée 10 d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis on la séche sur du sulfate de magnésium. Une élimination du solvant par évaporation donne sous forme d'un solide blanc qui est utilisé sans autre purification 450 mg de 3-cyano-2(S)-[(9-fluorényl)méthoxyformamido]propionaldéhyde.

15 On agite jusqu'au lendemain à la température ambiante une solution de 440 mg de 3-cyano-2(S)-[(9-fluorényl)méthoxyformamido]propionaldéhyde dans 4 ml de méthanol sec contenant 0,5 ml d'orthoformiate de triméthyle et 20 mg d'acide p-toluenesulfonique. On évapore 20 le solvant, et le produit brut est dissous dans de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et purifiée par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 40 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane, pour donner 25 sous forme d'un solide blanc 430 mg de [3-cyano-1(S)-(diméthoxyméthyl)éthyl]carbamate de 9-fluorényle, SM : m/e 367 [M+H]⁺.

30 On dissout 410 mg de [3-cyano-1(S)-(diméthoxyméthyl)-éthyl]carbamate de 9-fluorényle dans 10 ml d'un mélange 4:1 de dichlorométhane et de pipéridine, et on agite à la température ambiante pendant 30 minutes le mélange obtenu. On évapore les solvants, et le produit brut est purifié 35 par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'une solution à 50 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane, puis de méthanol à 10 % dans le dichloro-

méthane, pour donner 130 mg d'une amine. L'amine est dissoute dans 5 ml de dichlorométhane, et on ajoute 183 mg de N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine (préparée comme décrit dans l'Exemple 1), 30 mg de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté et 58 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. On agite le mélange à la température ambiante jusqu'au lendemain, puis on le lave avec de l'acide chlorhydrique 2M puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et on chasse le solvant par évaporation. Une purification par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 4 % de méthanol dans le dichlorométhane, donne sous forme d'un solide blanc 120 mg de N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[2-cyano-1(S)-(diméthoxyméthyl)éthyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1044,5 [M+H]⁺.

Exemple 35

On prépare le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-5-heptynamide, SM : m/e 976,6 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant l'acide 2(S)-(tert-butoxyformamido)-6-hexynoïque au lieu de la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine.

On obtient les intermédiaires suivants :

2(S)-(tert-butoxyformamido)-4-hexynohydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 1,75 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 5,35 (m, 1H) ;

N2-[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-

tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-3-pentynyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1079,8 [M+Na]⁺ ;

5 2(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-hexynal, SM : m/e 843,6 [M+H]⁺ ;

10 N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxy-5-heptynamide, SM : m/e 978,5 [M+H]⁺ ;

et

15 N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxy-5-heptynamide, SM : m/e 1006,5 [M+H]⁺.

Exemple 36

20 On prépare le N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-5-phénylbutyramide, SM : m/e 1014,4 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant la N-(tert-butoxycarbonyl)-L-phénylalanine au lieu de la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)-glycine.

25 On obtient les intermédiaires suivants :

30 2(S)-(tert-butoxyformamido)-3-phénylpropionohydroxamate de N,O-diméthyle, RMN¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,35 (s, 9H), 2,8-3,1 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H) ;

35 N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-2-phényléthyl]-L-leucinamide, SM : m/e

1118,0 [M+Na]⁺ ;

2(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-3-phénylpropionaldéhyde,

5 SM : m/e 881,7 [M+H]⁺ ;

N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxy-4-phénylbutyramide, SM : m/e 1016,5 [M+H]⁺ ;

10 et

N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxy-4-phénylbutyramide, SM : m/e 1044,6 [M+H]⁺.

15 Exemple 37

On prépare le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxobutyramide, SM : m/e 1026,6 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33 en utilisant la S-butylthio-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-cystéine au lieu la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine.

On obtient les intermédiaires suivants :

25 2(R)-(tert-butoxyformamido)-3-(butylthio)propionohydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,9 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 2,55 (t, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,9 (dd, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,85 (m, 1H), 5,35 (m, 1H) ;

30 N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[2-(butylthio)1(R)-(diméthoxyméthyl)éthyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1129,6 [M+Na]⁺ ;

35 2(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -

aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-3-(butylthio)propionaldéhyde, SM : m/e 893,4 [M+H]⁺ ;

5 N-benzyl-4-butylthio-3(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxybutyramide, SM : m/e 1028,5 [M+H]⁺ ;

et

10 N-benzyl-4-butylthio-3(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxybutyramide, SM : m/e 1056,5 [M+H]⁺.

Exemple 38

15 On prépare le N-benzyl-4-benzylthio-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxobutyramide, SM : m/e 1068,8 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant la S-benzyl-N-(tert-butoxy-carbonyl)-L-cystéine au lieu de la (Z)-N-(tert-butoxy-carbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine.

20 On obtient les intermédiaires suivants :

25 3-benzylthio-2-(R)-(tert-butoxyformamido)propiono-hydroxamate de N,O-diméthyle, RMN¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,45 (s, 9H), 2,6 (dd, 1H), 2,8 (dd, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,7 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 7,2-7,35 (m, 5H) ; N1-[2-benzylthio-1(R)-(diméthoxyméthyl)éthyl]-N2-[N-[N-[N-[N-(3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1163,9 [M+Na]⁺ ;

30 3-benzylthio-2(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxy-propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propionaldéhyde, SM : m/e 927,6 [M+H]⁺ ;

N-benzyl-4-benzylthio-3(R)-{[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxybutyramide, SM : m/e 1062,5 [M+H]⁺ ;

5 et

N-benzyl-4-benzylthio-3(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxybutyramide, SM : m/e 1090,7 [M+H]⁺.

Exemple 39

On prépare le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-(5-oxazolyl)-2-oxobutyramide, SM : m/e 1005,8 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant la (N-(tert-butoxy)-3-(5-oxazolyl)-DL-alanine au lieu de la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine.

On obtient les intermédiaires suivants :

20 2(RS)-(tert-butoxyformamido)-3-(5-oxazolyl)propiono-
hydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ :
1,35 (s, 9H), 2,7-3,1 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,7 (s, 3H),
4,9 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

25 N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(RS)-(diméthoxyméthyl)-2-(5-oxazolyl)éthyl]-L-leucinamide,
SM : m/e 1086,8 [M+Na]⁺ ;

30 α (RS)-{[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino}-5-oxazole-propionaldéhyde, SM : m/e 872,5 [M+H]⁺ ;

35 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxy-4-(5-

oxazolyl)butyramide, SM : m/e 1007,5 [M+H]⁺ ;

et

N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxy-4-(5-oxazolyl)butyramide, SM : m/e 1035,5 [M+H]⁺.

On prépare comme suit la N-(tert-butoxycarbonyl)-3-(5-oxazolyl)-DL-alanine :

A 0°C, on ajoute par portions 301 mg d'une dispersion à 60 % d'hydrure de sodium dans une huile minérale à 60 ml d'éthanol anhydre, et la suspension obtenue est agitée à 0°C pendant 5 minutes. On ajoute 1,88 g de 2-(tert-butoxyformamido)malonate de diéthyle, et on ramène le mélange à la température ambiante. Après 10 minutes d'agitation à la température ambiante, on ajoute 805 mg de 5-(chlorométhyl)oxazole. On agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes et à 60°C pendant une heure. Après évaporation du solvant, le produit brut est dissous dans du diéthyléther et lavé à l'eau. On ajoute du chlorure de sodium à la phase aqueuse, que l'on extrait ensuite avec du diéthyléther. Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium, puis on chasse le solvant par évaporation. Une purification du résidu par chromatographie, l'éluant étant un mélange 1:2 d'acétate d'éthyle et d'hexane, donne le 2-(tert-butoxyformamido)-2-[(5-oxazolyl)méthyl]malonate de diéthyle. RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,3 (t, 6H), 1,45 (s, 9H), 3,75 (s, 2H), 4,2 (m, 4H), 5,85 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

On dissout dans 1,5 ml d'eau et 1,5 ml d'éthanol 1,5 g de 2-(tert-butoxyformamido)-2-[(5-oxazolyl)méthyl]malonate de diéthyle. On ajoute 337 mg d'hydroxyde de sodium, et on agite le mélange à la température ambiante jusqu'au lendemain. Le mélange est ensuite acidifié à pH 5 avec de l'acide acétique, et on élimine le solvant par

évaporation. Le résidu est dissous dans 5 ml de toluène, et on ajoute 0,64 ml de triéthylamine. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, puis on évapore les solvants. On ajoute de l'acétate d'éthyle, et la solution 5 est lavée avec une solution aqueuse saturée d'acide citrique. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium pour donner 1,224 g de N-(tert-butoxycarbonyl)-3-(5-oxazolyl)-DL-alanine brute, RMN-¹H (250 MHz, d₆-DMSO) δ : 1,4 (s, 9H), 3,0-3,3 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 6,95 (s, 10 1H), 7,25 (m, 1H), 8,3 (s, 1H).

Exemple 40

On met en suspension 0,02 g (0,006 mmol) d'un conjugué 3(S)-[3-(9-fluorényl)propionamidol]-2(S)-hydroxy-N-[4-[[2(S)-(4-méthyl-α(RS)-phénylbenzylamino)hexanoyl]-15 méthoxy]α(RS)-(2,4-diméthoxyphényl)benzyl]heptanamide/polystyrène dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitte avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, on égoutte la résine et on la lave avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

20 La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,023 g (0,06 mmol) de N-[(9-fluorényl)-méthoxycarbonyl]-L-phénylalanine dans 0,34 ml de diméthylformamide, et on ajoute une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-25 1,1,3,3-tétraméthyluronium et de 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide. Après une heure d'agitation, on égoutte la résine et on la lave avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

30 La résine est remise en suspension dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitte avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est 35 égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,021 g (0,06 mmol) de N-[(9-fluorényl)méthoxy-carbonyl]-3-méthyl-L-valine dans 0,34 ml de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide. Après 2 heures d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est remise en suspension dans 1 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitée avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,024 g (0,06 mmol) de N-[(9-fluorényl)méthoxy-carbonyl]-2-méthyl-L-phénylalanine dans 0,34 ml de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide. Après 1 heure d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est remise en suspension dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitée avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,025 g (0,06 mmol) d'acide N-[(9-fluorényl)-méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamique dans 0,34 ml

de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide.

5 Après 1 heure d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est remise en suspension dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitée avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine 10 est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

15 La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,024 g (0,06 mmol) de d'acide N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-3-méthyl-L- α -aspartique dans 0,34 ml de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g 20 (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide. Après 1 heure d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

25 La résine est remise en suspension dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitée avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

30 La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,01 g (0,06 mmol) de d'hydrogénosuccinate de tert-butyle dans 0,34 ml de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 35

0,34 ml de diméthylformamide. Après 2 heures d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide et encore avec 5 x 1 ml de dichlorométhane.

La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,025 g (0,06 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one dans 0,68 ml de dichlorométhane. Au bout d'une heure, la résine est égouttée puis remise en suspension dans 0,025 g (0,06 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one dans 0,68 ml de dichlorométhane et y est agitée. Après encore une heure d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de dichlorométhane, puis avec 5 x 1 ml de diméthylformamide, et finalement avec 5 x 1 ml de dichlorométhane.

On ajoute à la résine 0,6 ml d'un mélange 19:1 d'acide trifluoracétique et d'eau, et on agite le mélange pendant 10 minutes. La résine est ensuite isolée du mélange par filtration et agitée pendant 10 minutes avec 0,6 ml d'un mélange 19:1 d'acide trifluoracétique et d'eau. Les mélanges combinés d'acide trifluoracétique et d'eau sont ensuite évaporés dans une centrifugeuse sous vide, et le résidu est mis en suspension dans 1 ml d'acide acétique et évaporé. On obtient sous forme d'un solide blanc 4,1 mg de 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-phénylalanyl]amino]-2-oxoheptanamide, SM : m/e 924,8 [M+H].

On prépare comme suit les matières de départ :

i) A 80°C, on ajoute 74,79 ml (312 mmol) de 1,2-(di-tert-butyl)triméthylamine à une solution sous agitation de 5 g (39 mmol) d'acide (E)-2-hepténoïque dans 100 ml de toluène. On agite le mélange au reflux pendant 30 minutes avant de le refroidir à la température ambiante. Le mélange est lavé successivement avec de l'eau et avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis on le

sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on le filtre. Le solvant est chassé par évaporation, et l'on obtient sous forme d'une huile jaune 7,5 g de (E)-2-hepténoate de tert-butyle, SM : m/e 185,0 [M+H].

5 ii) Tout en maintenant la température à 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution 1,6 M de n-butyl-lithium dans l'hexane (18,29 ml, 29 mmol) à une solution de 8,29 ml (39 mmol) de N-(1-(R)-phényléthyl)benzylamine dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est 10 encore agité pendant 45 minutes à 0°C, puis refroidi à -78°C, puis on ajoute une solution de 4,5 g (24 mmol) de (E)-2-hepténoate de tert-butyle dans 45 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est agité à -78°C pendant 3 heures, traité avec 8,94 g (39 mmol) de (1S)-(+)-(camphorylsulfonyl)oxaziridine solide, agité pendant 15 encore une heure à -78°C, puis ramené à 0°C et fixé par addition de 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le tétrahydrofurane est chassé sous vide, et le résidu est dilué avec 200 ml d'eau et extrait 20 avec 300 ml de dichlorométhane (3 portions équivalentes). Les extraits dans le dichlorométhane sont combinés, lavés avec du chlorure de sodium saturé, séchés sur du sulfate de magnésium anhydre et filtrés, et le solvant est chassé par évaporation. L'huile jaune obtenue est chromatographiée sur gel de silice, l'éluant étant constitué de diéthyléther à 10 % dans l'hexane. On obtient sous forme 25 d'une huile incolore 3,4 g de 3(S)-[N-benzyl-N-(1(R)-phényléthylamino)-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle, SM : m/e 412,2 [M+H].

30 iii) On ajoute 0,6 g de palladium à 10 % sur charbon à une solution de 3,4 g (8,27 mmol) de 3(S)-[N-benzyl-N-(1(R)-phényléthylamino)-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle dans 35 ml d'acide acétique glacial, et on agite le mélange dans une atmosphère d'hydrogène. Au bout de 17 35 heures, le catalyseur est isolé par filtration et le sol-

vant est chassé par évaporation. On obtient sous forme d'un solide blanc 1,06 g de 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle, SM : m/e 218,2 [M+H].

iv) On ajoute 1,37 g (4,07 mmol) de N-[(9-fluorényl)-méthoxycarbonyl]-succinimide à une solution de 0,93 g (4,3 mmol) de 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle dans 40 ml d'un mélange 1:1 d'eau et de dioxane. Le mélange sous agitation est ajusté à pH 9-10 avec une solution saturée de carbonate de sodium. Au bout de 17 heures, le dioxane est chassé par évaporation sous vide. La phase aqueuse résiduelle est lavée avec de l'acétate d'éthyle, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2M et partagée dans 3 aliquotes de 100 ml d'acétate d'éthyle. Les trois aliquotes dans l'acétate d'éthyle sont combinées et lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium anhydre, puis filtrées, et le solvant est chassé par évaporation pour donner sous forme d'une huile jaune pâle le 3(S)-[(9-fluorényl)-méthoxyformamido]-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle brut. Cette huile est chromatographiée sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 20 % dans l'hexane puis d'acétate d'éthyle à 40 % dans l'hexane. Le produit chromatographié est ensuite agité avec 10 ml d'un mélange 1:1 d'acide trifluoracétique et de dichlorométhane. Au bout de 30 minutes, le solvant est chassé par évaporation, et l'huile résiduelle est triturée dans 15 ml d'un mélange 1:2 de diéthyléther et d'éther de pétrole. On obtient sous forme d'un solide blanc 1 g d'acide 3(S)-[(9-fluorényl)méthoxyformamido]-2(S)-hydroxyheptanoïque, SM : m/e 384,1 [M+H].

v) On fait gonfler dans 20 ml de N,N-diméthylformamide 1,1 g (0,65 mmol) d'une résine rink-amide (Nova Biochem, charge 0,59 mmol/g). Après 10 minutes d'agitation, on égoutte la résine. La résine est remise en suspension dans 20 ml d'un mélange 4:1 de diméthylforma-

5 mide et de pipéridine et y est agitée. Au bout de 10 minutes, on égoutte la résine et on la remet en suspension pendant encore 10 minutes dans 20 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'y agite. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 20 ml de diméthylformamide.

10 vi) Puis on met en suspension la résine dans une solution de 0,25 g (0,65 mmol) d'acide 3(S)-[(9-fluorényl)-méthoxyformamido]-2(S)-hydroxyheptanoïque dans 7,5 ml de diméthylformamide, et on traite le mélange avec une solution de 0,31 g (0,98 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et de 0,14 ml (1,3 mmol) de N-méthylmorpholine dans 7,5 ml de diméthylformamide. Après une heure d'agitation, la résine 15 est égouttée et lavée avec 3 x 20 ml de dichlorométhane, puis avec 3 x 20 ml de N,N-diméthylformamide.

20 vii) Puis la résine est mise en suspension dans une solution de 0,31 g (6,5 mmol) d'acide acétique dans 7,5 ml de diméthylformamide, et le mélange est traité avec 2,1 g (6,5 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 1,43 ml (13 mmol) de N-méthylmorpholine dans 7,5 ml de diméthylformamide. Après une heure d'agitation, on égoutte la résine 25 et on la lave avec 3 x 20 ml de dichlorométhane, avec 3 x 20 ml de N,N-diméthylformamide, avec 3 x 20 ml de dichlorométhane et avec 2 x 20 ml de diéthyléther. Après séchage, on obtient sous forme d'un solide brun pâle 1,1 g d'un conjugué 3(S)-[3-(9-fluorényl)propionamidol]-2(S)-hydroxy-N-[4-[[2(S)-(4-méthyl- α (RS)-phénylbenzylamino)hexanoyl]-méthoxy]- α (RS)-(2,4-diméthoxyphényl)benzyl]heptanamide/polystyrène (charge 0,34 mmol/g, estimée par quantification du dibenzofulvène à 301 nm).

Exemple 41

30 Les composés de formule I ci-après sont préparés d'une manière analogue à celle qui est décrite dans

l'Exemple 40 :

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-séryl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 864,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-glutamyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 905,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-O-(2,6-dichlorobenzyl)-L-tyrosyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1098,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-3-(3-thiényl)-L-alanyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 930,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-3-cyclohexyl-L-alanyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 930,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L-cyclohexylglycyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 916,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 996,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L- α -glutamyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme

d'un solide blanc, SM : m/e 906,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L-phénylalanyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 924,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-cyclohexyl-L-alanyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 930,6 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1030,6 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L-phénylglycyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 910,4 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N2-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-N6-(p-tolènesulfonyl)-L-arginyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1088,6 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-O-benzyl-L-thréonyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 968,6 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N2-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-N6-acétyl-L-lysyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 947,6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-(3-thiényl)-L-alanyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 930,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -

aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L-allylglycyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 874,8 [M+H] ;
 5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-valyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 828,6 [M+H] ;
 10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-séryl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 816,4 [M+H] ;
 15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-O-benzyl-L-cystéinyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 922,6 [M+H] ;
 20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-cyclohexylglycyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 868,8 [M+H] ;
 25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-3-cyclohexyl-L-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 882,4 [M+H] ;
 30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-O-benzyl-L- α -glytamyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 848,8 [M+H] ;
 35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 982,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-phénylglycyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 862,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-N6-(p-toluènesulfonyl)-L-arginyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1039,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-O-benzyl-L-thréonyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 920,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-3-(3-thiényl)-L-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 882,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-D-phénylglycyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 862,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 980,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1014,1 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N2-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-N6-nitro-arginyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 962,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-3-(benzyloxyméthyl)-L-histidyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1018,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N2-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -

aspartyl]-N₆-acétyl-L-lysyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 931,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-1-benzyl-L-histidyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 988,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S,S-dioxo-L-méthionyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 924,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L-tryptophyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 947,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-allyl-L- α -aspartyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 916,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-cyclohexylglycyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 900,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-phénylglycyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 894,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1014,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-N₆-formyl-L-lysyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 917,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-4-nitro-D-phénylalanyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 953,6 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,6 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-valyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 860,6 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]glycyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 818,5 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 890,6 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-3-cyclohexyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 928,6 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-cyclohexylglycyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 914,6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-propyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 972,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-séryl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide

blanc, SM : m/e 862,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[O-benzyl-N-(3-carboxypropionyl)-L-tyrosyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1028,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N2-(3-carboxypropionyl)-N6-nitro-L-arginyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 976,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-phényl-glycyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 908,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-tyrosyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N2-(3-carboxypropionyl)-N6-p-tolènesulfonyl)-L-arginyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1085,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[O-benzyl-N-(3-carboxypropionyl)-L-séryl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 952,7 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N2-(3-carboxypropionyl)-L-glutaminyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 903,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[3-(benzoxyméthyl)-N-(3-carboxypropionyl)-L-histidyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1032,1 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-1-(2,4-dinitrophényl)-L-histidyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1078,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-S-oxo-L-méthionyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 922,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N₆-acétyl-N₂-(3-carboxypropionyl)-L-lysyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 945,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-S,S-dioxo-L-méthionyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-tryptophyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 961,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[3-(3-carboxypropionyl)-4(S)-oxazolidinyl]carbonyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 890,1 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N₂-(3-carboxypropionyl)-N₆-formyl-L-lysyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 931,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-D-valyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 874,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N₂-(3-carboxypropionyl)-L-

glutaminyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 903,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(N,N-diméthylglycyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 895,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-acétylpropionyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 808,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(5-benzotriazolyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 955,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(9-hydroxy-9-fluorényl)-carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1018,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(hexahydro-2,6-dioxo-4(S)-pyrimidinyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 950,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(2-chloro-3-pyridyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 949,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-2-(diméthylamino)benzoyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 957,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-méthoxy-3(RS)-cyclohexyl)-carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-

phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 950,6 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[4-(benzyloxyformamido)butyryl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1029,8 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[2-(éthoxy)acétyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 896,8 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(N-acétyl-DL-allylglycyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 949,6 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(N-acétyl-4(S)-hydroxy-L-prolyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 965,6 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(5-oxo-L-prolyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 921,8 [M+H] ;

(E)-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(4-phényl-3-buténoyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 954,8 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-(méthoxycarbonyl)butyryl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,8 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(2-thénoyl)propionyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 976,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-méthylbutyryl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 965,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(diméthylcarbamoyl)propionyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 937,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(4-tert-butyldiméthylsilyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 990,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(4-tert-butyldiméthylsilyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 956,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-penténoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 873 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-benzoylbutyryl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 964,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(4-méthylbenzoyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 964,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(cyclopropylcarbonyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 858,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-[2-[2-méthoxyéthoxy]éthoxy]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 858,8 [M+H] ;

L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 950,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(diéthoxyphosphinyl)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 968,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(1-acétyl-4-pipéridinyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 943,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(1-adamantyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 953 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(2-méthyl-4-nitro-1-imidazolyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 971,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(4-hexynoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 884,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(2,2-dichloro-1-méthyl-1-cyclopropyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 940,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(4-méthylphénoxy)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(3-acétyl-2,2-diméthyl-1-

cyclobutyl)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 956, 8 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[6-oxo-6H-pyran-3-yl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 912, 8 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4,5-dihydro-6,6-diméthyl-4-oxo-6H-pyran-2-yl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]-amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 942, 5 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(méthanesulfonyl)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 910, 4 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(4,4,4-trifluoro-3(RS)-méthylbutyryl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 928, 6 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[bicyclo[2.2.1]-5-heptényl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 910, 4 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(2-naphtyl)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 958, 6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2,6-dioxo-4-pyrimidinyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 928, 6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(N-benzoyl- β -alanyl)-L- α -

aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 965,8 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(2,4-dioxo-5-pyrimidinyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 928,8 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-(acétamido)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 917,6 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-(phénylcarbamoyl)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 979,8 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)-thio]acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 970,5 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[N-(4-nitrobenzoyl)- β -alanyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1010,6 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2(S)-[(phénylcarbamoyl)oxy]-propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 981,6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-méthyl-2-thénoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 914,6 [M+H] ;

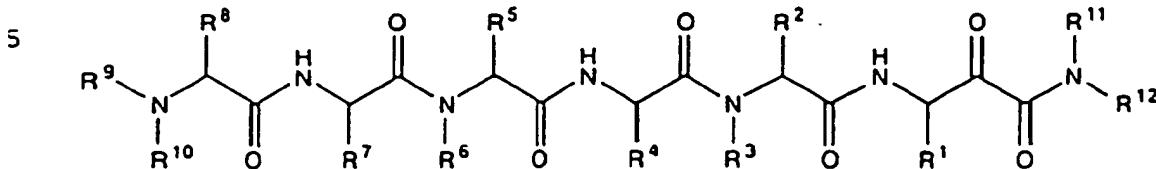
3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(1-oxido-2-pyridyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-

méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 911,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(1-phényl-1-cyclopropyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 934,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(2-cyclohexylacétyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 914,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(tétrahydro-3-furoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 888,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2(RS)-(4-nitrophényl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 967,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-(2-thénoyl)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 970,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(2-(éthylthio)-3-pyridyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 955,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(méthylcarbonyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 932,6 [M+H] ; et
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(benzyloxycarbonyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 924,2 [M+H].

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation ci-dessus décrits et représentés, à partir desquels on pourra prévoir d'autres modes et d'autres formes de réalisation, sans pour autant sortir 5 du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale



10 (I)

caractérisés en ce que

15 R^1 est un radical alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, cyano(alkyle inférieur), (alkylé inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl-(alkyle inférieur)-thio-(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), alcényle inférieur ou alcynyl inférieur ;

20 R^2 est un radical alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aminocarbonyl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur) ou hétéroaryl(alkyle inférieur) ; et

25 R^3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou

30 R^2 et R^3 forment ensemble un groupe di- ou triméthylène éventuellement substitué par des groupes hydroxy ;

35 R^4 est un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), cyano(alkyle infé-

rieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), alcényle inférieur, aryle, hétéroaryl(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), acétamidothio(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur), formamido(alkyle inférieur) ou cycloalkyle inférieur ;
 5 R⁵ est un radical alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), cyano(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryle, arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ;
 10 R⁶ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;
 15 R⁶ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), hydroxyalkyle inférieur, aryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryl(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), acétamidothio(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur),
 20
 25
 30
 35

aryl(alkyle inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alcényle inférieur)oxycarbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ;

5 R⁸ est un radical alkyle inférieur, cycloalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), carboxy(alkyle inférieur), hydroxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), mercapto(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), arylhétéroaryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryle, acétamidothio(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), amino-10 carbonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)sulfinyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-thio(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ; et

15 R⁹ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou bien

20 R⁸ et R⁹ représentent ensemble un groupe triméthylène éventuellement interrompu par un atome de soufre ;

25 R¹⁰ est un radical (alkyle inférieur)carbonyle, carboxy-(alkyle inférieur)carbonyle, arylcarbonyl(alcoxy inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyle, hétéroaryl(alkyle inférieur)carbonyle, arylaminocarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroarylthio(alkyle inférieur)-carbonyle, hétéroarylcarbonyle, hydroxyfluorényl-carbonyle, hétéroarylcarbonyl(alkyle inférieur)-carbonyle, (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)-carbonyle, arylcarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle,

(alcoxy inférieur)(alcoxy inférieur)(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle, arylcarbonylamino(alkyle inférieur)carbonyle, hétérocyclylcarbonyle, (alkyle inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur)-carbonyle, aryloxy(alkyle inférieur)carbonyle, (alcynyle inférieur)carbonyle, (cycloalkyle inférieur)carbonyle, di(alkyle inférieur)amino(alkyle inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyl-amino(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonylamino(alcényle inférieur)carbonyle, hétérocyclyl(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, aryl-(alcényle inférieur)carbonyle, (cycloalcényle inférieur)carbonyle, di(alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, halogéno(alkyle inférieur)carbonyle, (alcényle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur)-carbonyle, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)sulfonyle, arylsulfonylarylaminocarbonyloxy(alkyle inférieur)-carbonyle, (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, hydroxyhalogéno(alkyle inférieur)carbonyle, ou di(alcoxy inférieur)phosphinyl(alkyle inférieur)carbonyle ; et

¹¹ et ¹² représentent chacun à titre individuel un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), alcoxy inférieur ou hydroxy ;

35 et leurs sels.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R¹ est un radical alkyle inférieur, halogén-alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyl inférieur.

5 3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R² est un radical alkyle inférieur ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), et R³ est un atome d'hydrogène.

10 4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R⁴ est un radical alkyle inférieur, aryle ou cycloalkyle inférieur.

15 5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R⁵ est un radical alkyle inférieur, aryl(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur).

20 6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R⁶ est un atome d'hydrogène.

25 7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que R⁷ est un radical alkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur) ou cycloalkyle inférieur.

30 8. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que R⁸ est un radical carboxy(alkyle inférieur), hydroxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), arylhétéroaryl(alkyle inférieur) ou hétéroaryl(alkyle inférieur), et R⁹ est un atome d'hydrogène.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que R¹⁰ est un radical (alkyle inférieur)carbonyle, carboxy(alkyle inférieur)-carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyle, hétéroaryl-(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroarylcarbonyle, hydroxyfluorénylcarbonyle, hétéroarylcarbonyl(alkyle inférieur)-carbonyle, hétérocyclylcarbonyle, halogéno(alkyle inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur)carbonyle, ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle.

10. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que R¹¹ et R¹² représentent chacun à titre individuel un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou aryl(alkyle inférieur).

11. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

20 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl]éthyl]-2-oxovaléramide,

25 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide,

30 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide,

35 3(R) ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide,

35 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -

aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide,

5 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide,

10 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide,

15 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide,

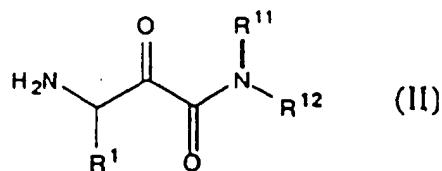
20 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl]éthyl]-2-oxovaléramide, et

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il est destiné à être utilisé en tant que principe thérapeutiquement actif, notamment en tant qu'agent antiviral et en particulier en tant qu'agent contre les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G ou GB humain.

30 13. Procédé de fabrication des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste a) à condenser un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule générale

5

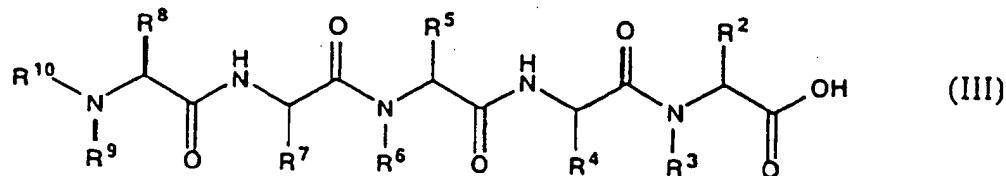


10

dans laquelle R^1 , R^{11} et R^{12} ont les significations données dans la revendication 1,

avec un acide de formule générale

15



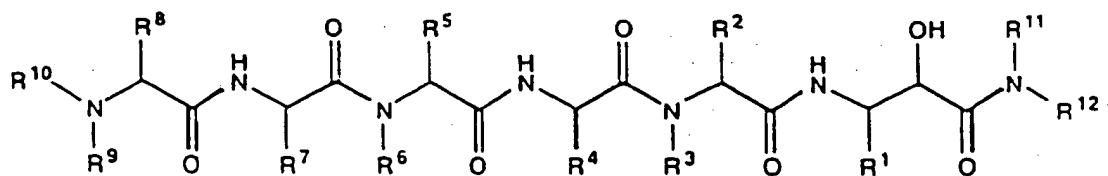
20

dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 et R^{10} ont les significations données dans la revendication 1, du moment que tous groupes carboxy et/ou aminocarbonyle présents se présentent sous forme protégée,

et, si nécessaire, à séparer tous groupes protecteurs présents dans le produit de condensation obtenu, ou bien
b) à oxyder un α -hydroxyamide de formule générale

25

30



35

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et R^{12} ont les significations données ci-dessus, du moment

que tous groupes hydroxy présents se présentent sous forme protégée,

et, si nécessaire, à séparer tous composés protecteurs présents dans le produit de condensation obtenu,

5 et,

c) si on le souhaite, à convertir en un sel un composé de formule I tel qu'obtenu.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'oxydation d'un α -hydroxyamide de formule IV est mise en oeuvre tandis que ce dernier est lié à une résine de synthèse en phase solide, et le produit est clivé de la résine par traitement avec un acide.

15 15. Sel d'addition d'une amine avec un acide, caractérisé en ce qu'il a la formule II de la revendication 13.

20 16. α -hydroxyamide, caractérisé en ce qu'il a la formule IV de la revendication 13.

17. Médicament, notamment médicament antiviral, en particulier médicament contre les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G ou GB humain, caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 en association avec un excipient pharmaceutique compatible.

30 18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement des maladies antivirales, en particulier pour maîtriser les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G ou GB humain.

35 19. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque

des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle s'applique à la production d'un médicament antiviral, notamment d'un médicament contre les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G ou GB humain.

5

20. L'invention, telle que décrite ci-dessus.